



Nowotwory urologiczne

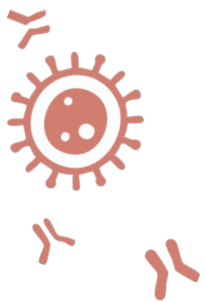
Bożena Sikora-Kupis

Klinika Nowotworów Układu Moczowego
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie
Państwowy Instytut Badawczy
Warszawa





Rak prącia



ABSTRAKT LBA5012

Otwarte, randomizowane badanie (non-inferiority), porównujące leczenie uzupełniające platyną z paklitakselem do leczenia platyną z 5-FU po radykalnym usunięciu raka prącia wysokiego ryzyka.

Aditya Dhanawat, Vanita Noronha, Nandini Menon, Minit Jalan Shah, Vijay Patil, Amit Joshi, Gagan Prakash, Mahendra Pal, Amandeep Arora, Ankit Mishra, Supriya Goud, Sucheta More, Akanksha Yadav, Vedang Murthy, Priyamvada Maitre, Santosh Menon, Palak Popat, Nilesh Sable, Archi Agrawal, Kumar Prabhash





Wstęp

- ✓ Rzadki nowotwór
- ✓ Wskaźnik zapadalności standaryzowany względem wieku (ASIR) na świecie wynosi 0,79; w Indiach – 1,6 na 100 000 (GLOBOCAN-2022)
- ✓ > niż 1 węzeł chłonny pachwinowy LN (*lymph node*), „bulky” LN, LN miednicy lub przekraczanie torebki węzła wiąże się z niekorzystnym rokowaniem
- ✓ Brak badań randomizowanych i jednoznacznych wytycznych dotyczących chemioterapii neoadjuwantowej lub uzupełniającej w raku prącia (Paz Rojas JF i wsp., Urol Oncol. 2022).





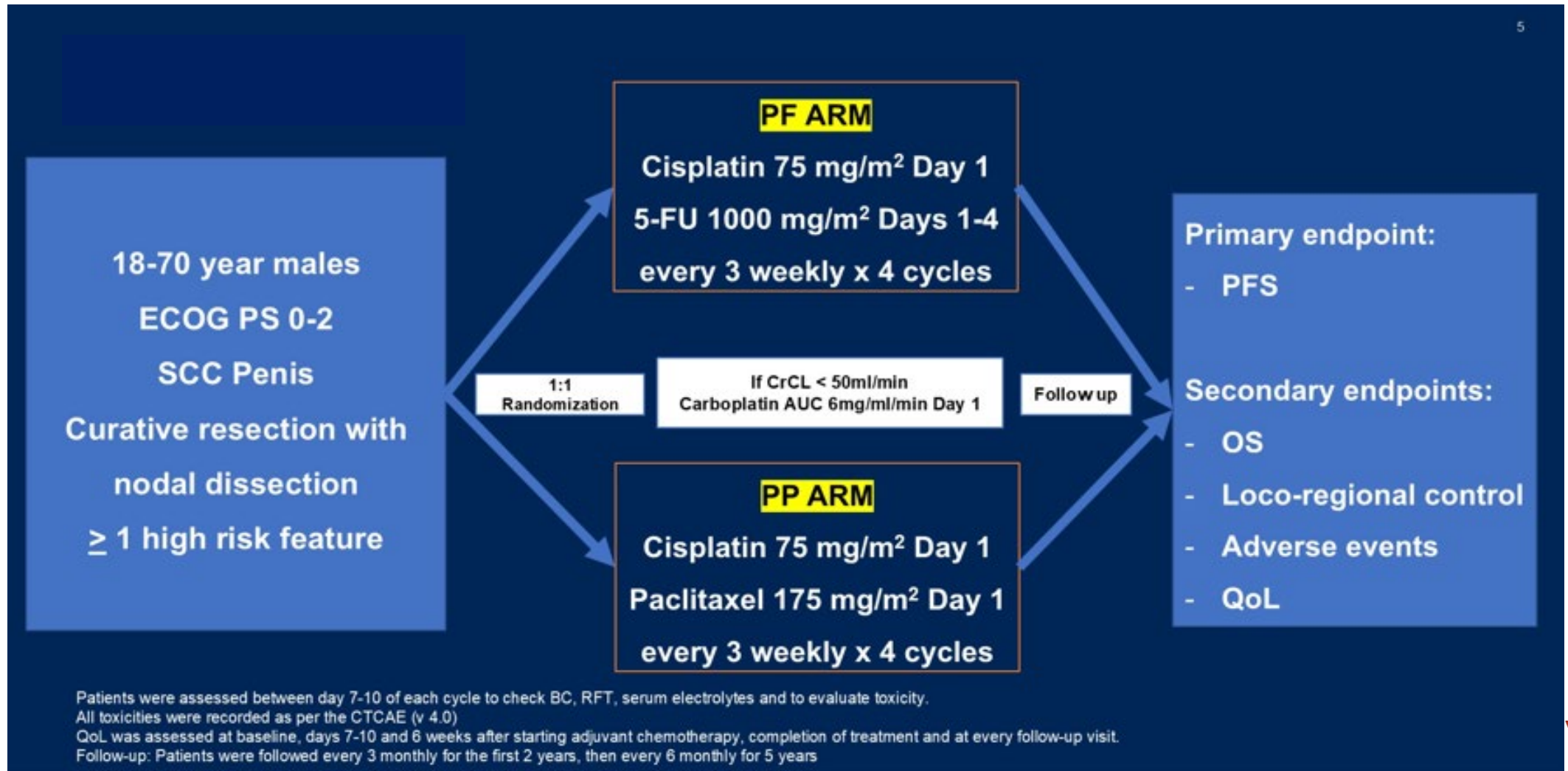
Cel i metoda

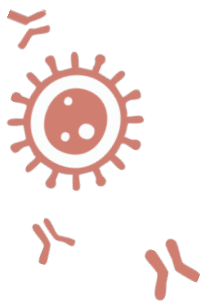
- ✓ Porównanie bezpieczeństwa i skuteczności dwóch schematów leczenia uzupełniającego (platyna + 5-FU vs platyna + paklitaksel) u pacjentów z rakiem piersi wysokiego ryzyka.
- ✓ **Prospektywne, otwarte, randomizowane badanie fazy 3** prowadzone w Tata Memorial Centre w Mumbaju.
- ✓ **Czas trwania badania:** marzec 2017 – październik 2024.
- ✓ **Grupa wysokiego ryzyka:**
 - > 1 węzeł chłonny pachwinowy (+)
 - „bulky” węzeł chłonny (≥ 4 cm)
 - węzły chłonne miedniczne (+)
 - naciekanie okołowężłowe (+)



Schemat badania

5





Metoda

- Leczenie uzupełniające obejmowało także jednoczasową chemioradioterapię.
- **Chemioterapia:** cotygodniowo cisplatyna 30 mg/m²
- **Radioterapia:** 50 Gy w 25 frakcjach, następnie dodatkowa dawka 5–10 Gy w obszarach z przekraczaniem torebki



Wyniki

Baseline characteristics	PF arm (N = 25)	PP arm (N = 24)	p-value
Age (years)			
Median (Range)	49 (29-70)	51 (26-70)	0.480
Co-morbidities			
Hypertension	5 (20%)	5 (20.8%)	0.942
Diabetes Mellitus	5 (20%)	4 (16.7%)	0.763
Coronary Artery Disease	3 (12%)	1 (4.2%)	0.317
Prior phimosis	3 (12%)	1 (4.2%)	0.317
Smoker or smokeless tobacco	9 (36%)	10 (41.7%)	0.773
ECOG PS			0.715
0	2 (8%)	1 (4.2%)	
1	21 (84%)	22 (91.6%)	
2	2 (8%)	1 (4.2%)	
Clinical T stage			0.189
T1	12 (48%)	5 (20.8%)	
T2	8 (32%)	10 (41.7%)	
T3	5 (20%)	8 (33.3%)	
T4	0	1 (4.2%)	
Clinical N stage			0.073
N0	1 (4%)	6 (25%)	
N1	8 (32%)	5 (20.8%)	
N2	11 (44%)	12 (50%)	
N3	5 (20%)	1 (4.2%)	

Surgical details	PF arm (N = 25)	PP arm (N = 24)	p-value
Surgery			0.995
Glansectomy	4 (16%)	4 (16.7%)	
Partial penectomy	17 (68%)	16 (66.6%)	
Total penectomy	4 (16%)	4 (16.7%)	
Degree of differentiation			0.566
Grade 1	2 (8%)	2 (8.3%)	
Grade 2	12 (48%)	8 (33.3%)	
Grade 3	11 (44%)	14 (58.3%)	
Pathological T stage			0.525
T1	10 (40%)	6 (25%)	
T2	8 (32%)	9 (37.5%)	
T3	7 (28%)	9 (37.5%)	
Pathological N stage			0.950
N2	4 (16%)	4 (16.7%)	
N3	21 (84%)	20 (83.3%)	
LVI or PNI	11 (44%)	9 (37.5%)	0.644



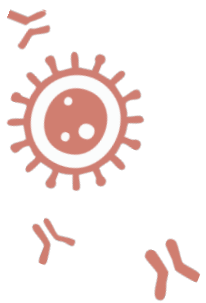
Wyniki

Adjuvant treatment delivery	PF arm (N = 25)	PP arm (N = 24)	p-value
Adjuvant platinum regimen			0.576
Cisplatin	23 (92%)	23 (95.8%)	
Carboplatin	2 (8%)	1 (4.2%)	
Number of cycles of adjuvant chemotherapy			0.085
Zero (0)	3 (12%)	0	
One (1)	5 (20%)	1 (4.2%)	
Two (2)	2 (8%)	1 (4.2%)	
Three (3)	3 (12%)	2 (8.3%)	
Four (4)	12 (48%)	20 (83.3%)	0.009
Completed adjuvant CTRT	12 (48%)	14 (58.3%)	0.469
Safety Set	N = 22	N = 23	
Dose reductions	7 (31.8%)	1 (4.3%)	0.016
Drug discontinuation	10 (45.5%)	4 (17.4%)	0.092
Dose delays	7 (31.8%)	7 (30.4%)	0.920

Powody zastosowania karboplatyny w leczeniu uzupełniającym:

- niewydolność nerek (2)
- dysfunkcja serca (1)



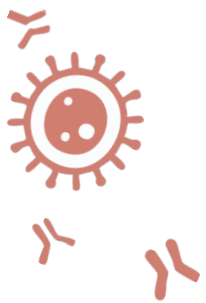


Toksyczność leczenia

- Grade 3/4 toxicities:**
54.5% (PF) vs 39.1% (PP) (p=0.300)
- Grade 3/4 gastro-intestinal toxicities:**
31.8% (PF) vs 4.3% (PP) (p=0.016)
- Grade 3/4 hematological toxicities:**
31.8% (PF) vs 13% (PP) (p=0.130)

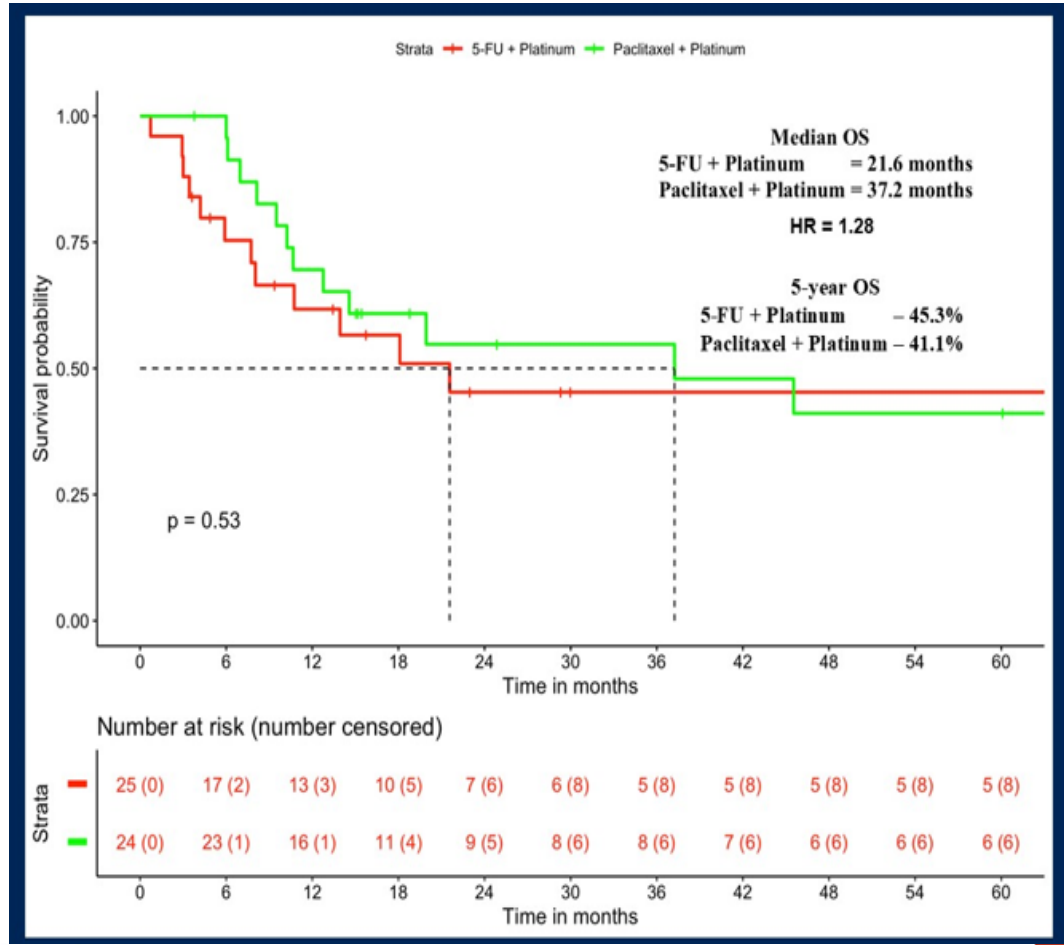
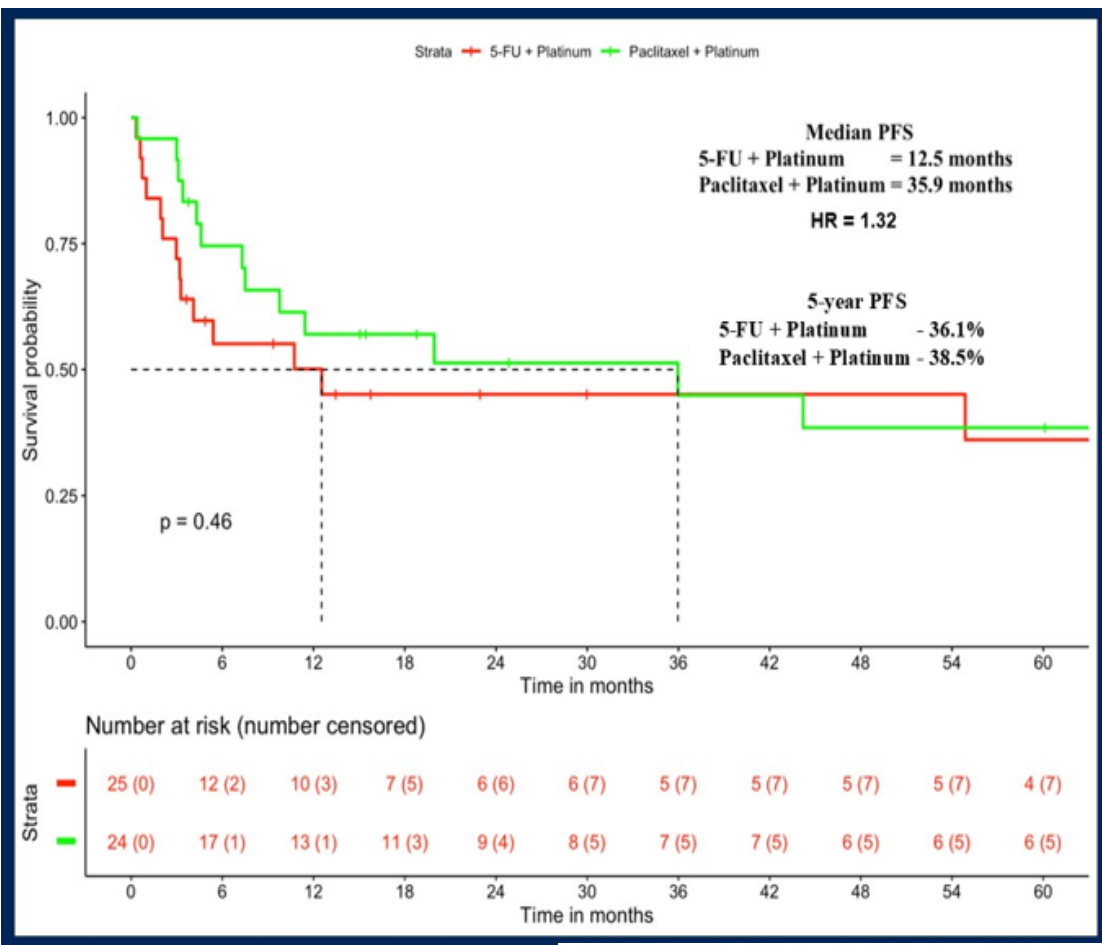
Toxicities	5-FU + Platinum (N = 22)		Paclitaxel + Platinum (N = 23)		p-value
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4	
Dysphagia	4 (18.1%)	1 (4.5%)	0	0	0.101
Odynophagia	3 (13.5%)	1 (4.5%)	1 (4.3%)	0	0.532
Anorexia	9 (40.9%)	0	9 (39%)	1 (4.3%)	0.671
Diarrhea	10 (45.5%)	2 (9.1%)	7 (30.4%)	1 (4.3%)	0.733
Nausea	10 (45.5%)	0	6 (26%)	0	0.393
Vomiting	6 (27.3%)	0	2 (8.6%)	1 (4.3%)	0.073
Dysgeusia	5 (22.7%)	0	2 (8.6%)	0	0.131
Fatigue	14 (63.6%)	0	13 (56.4%)	2 (8.6%)	0.628
Constipation	9 (40.9%)	0	5 (21.7%)	0	0.290
Fever	3 (13.6%)	0	9 (39.1%)	0	0.094
Infection	5 (22.7%)	1 (4.5%)	5 (21.7%)	3 (13%)	0.390
Hearing loss	4 (18.2%)	0	0	0	0.032
Pain	11 (50%)	0	9 (39.1%)	0	0.037
Mucositis	13 (59.1%)	6 (27.3%)	2 (8.7%)	0	0.002
Myalgia	1 (4.5%)	0	4 (17.4%)	0	0.170



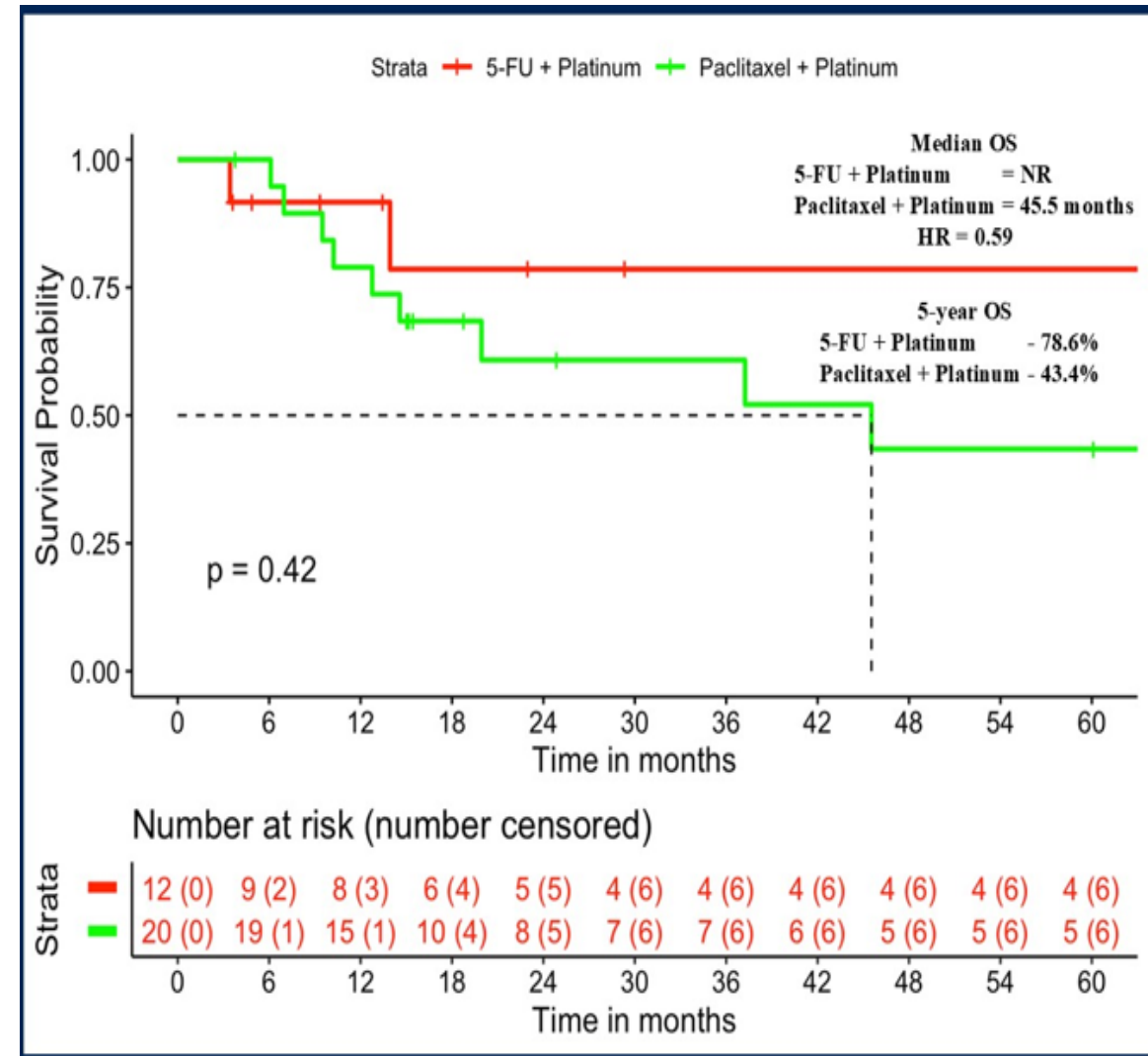
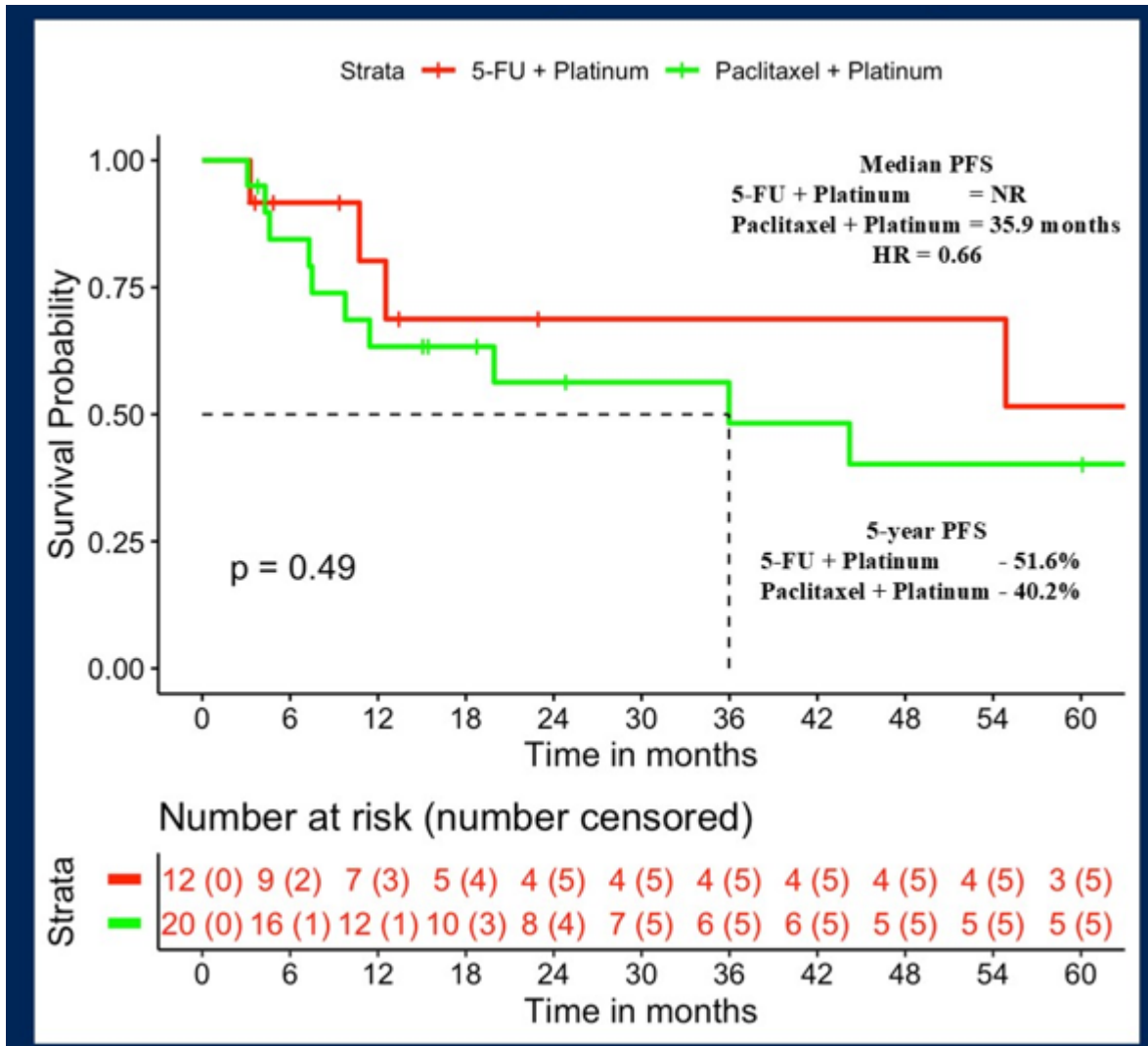


Skuteczność – ITT

(mediana okresu obserwacji: 60,1 miesiąca)



PFS i OS w grupie pacjentów, którzy ukończyli 4 cykle (n = 32)



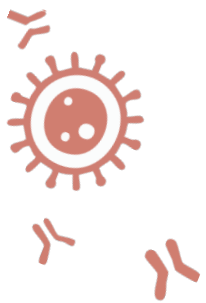
Wyniki

1. Pierwsze randomizowane badanie oceniające skuteczność leczenia uzupełniającego w raku prącia wysokiego ryzyka.
2. Mała liczebność próby → ograniczona moc statystyczna wyników.
3. Wyższa mediana PFS i OS w ramieniu z paklitakselem w porównaniu z 5-FU, ale bez istotności statystycznej.
4. Toksyczność żołądkowo-jelitowa i hematologiczna była większa w grupie leczonej 5-FU
5. Większa częstość neuropatii oraz zaburzeń czynności wątroby w grupie leczonej paklitakselem
6. Podobne wyniki w skalach EORTC QLQ C-30 i obszarach MSHQ





Rak gruczołu krokowego



ABSTRAKT 5000

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie fazy 3 oceniające CAN-2409 z prolekiem w połączeniu ze standardową radioterapią z pól zewnętrżnych (EBRT) u pacjentów z nowo rozpoznanym rakiem prostaty ograniczonym do narządu.

Theodore DeWeese, Thomas Wheeler, John Sylvester, Thomas Schroeder, Glen Gejerman, Gregory Chesnut, Thomas Facelle, Mark Garzotto, Ron Tutrone, Christopher Pieczonka, Megan Goody, Jenessa Vogt, Shangbang Rao, Maria Lucia Silva Polanco, Andrea Manzanera, Francesca Barone, Garrett Nichols, Paul P. Tak.

Theodore L. DeWeese, MD

Professor of Radiation Oncology, Urology & Oncology, Johns Hopkins University School of Medicine

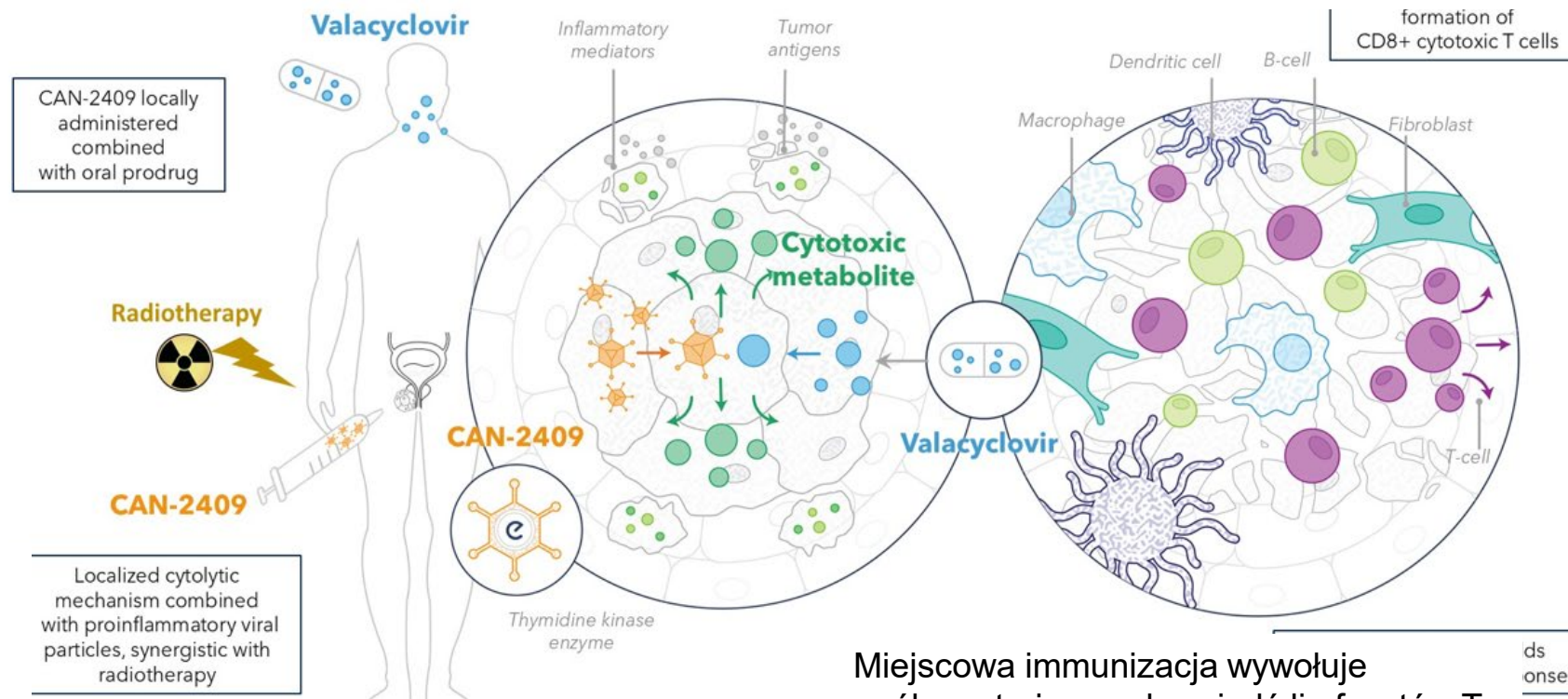


CAN-2409 + prolek: działanie synergistycznie z radioterapią

CAN-2409 to adenowirus, zawierający gen kinazy tymidynowej wirusa opryszczki. Po wstrzyknięciu bezpośrednio do prostaty i podaniu proleku, kinaza fosforyluje prolek i działa cytotoksycznie na komórki gruczołu krokowego

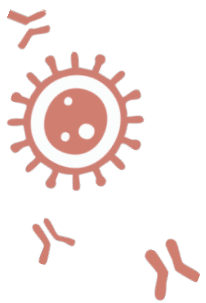
Miejscowe działanie cytotoksyczne wzmacnia efekt radioterapii.

CAN-2409 indukuje powstawanie cytotoksycznych limfocytów T CD8+

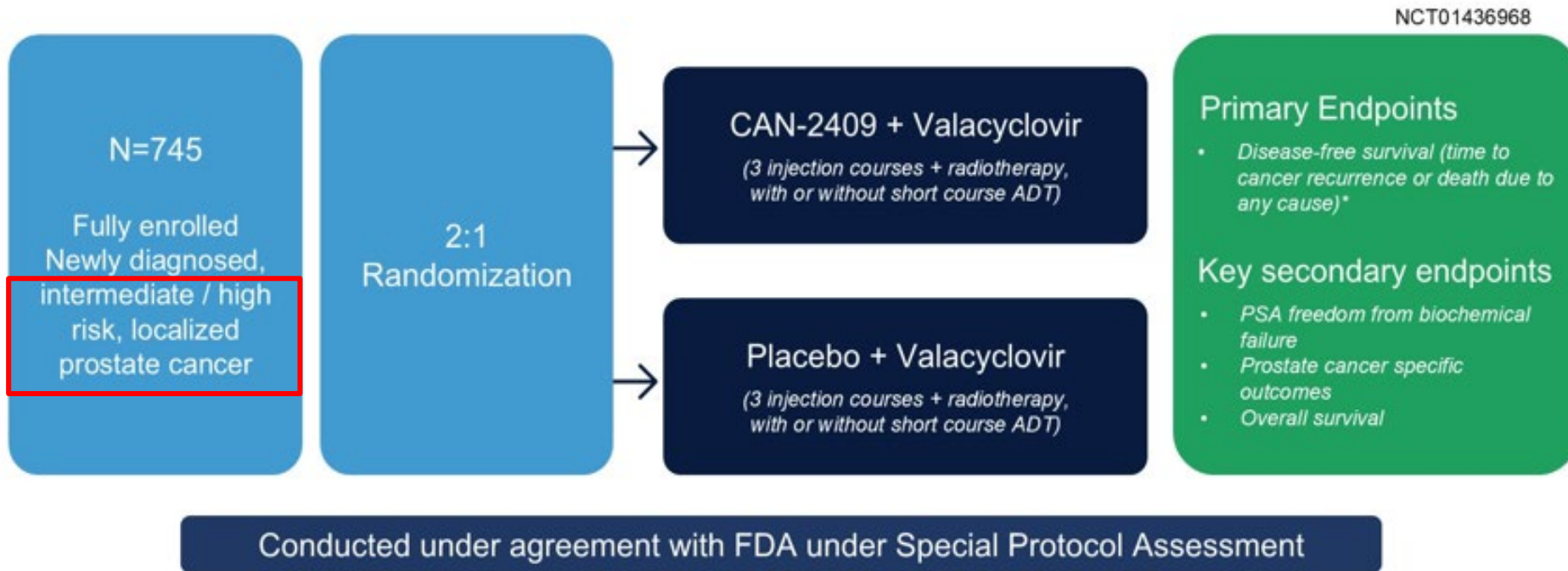


Miejskowa immunizacja wywołuje ogólnoustrojową odpowiedź limfocytów T CD8+





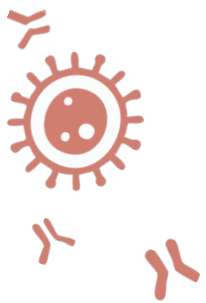
Schemat badania



Randomization stratified by NCCN risk group and planned short course ADT (androgen deprivation therapy)

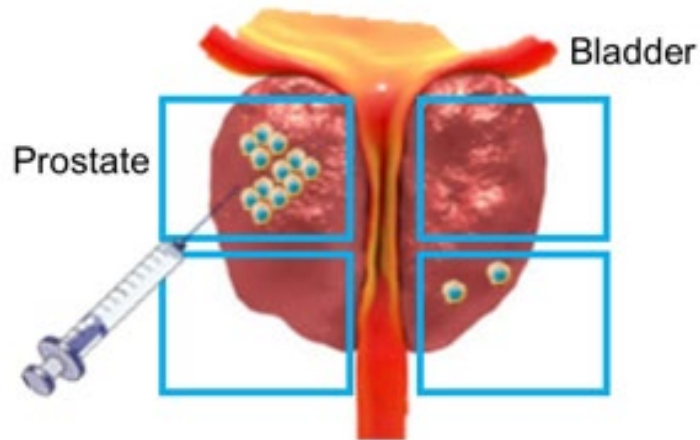
*Defined as local (biopsy), regional, or metastatic disease, or death due to any cause



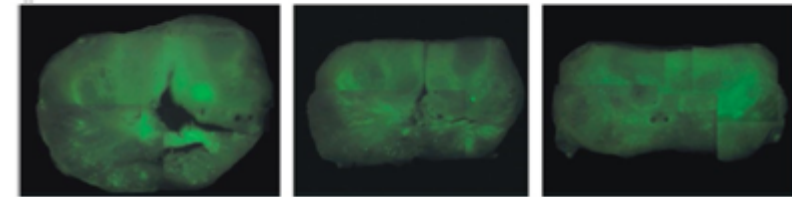


CAN-2409 podawany jest w trakcie wizyty ambulatoryjnej

Standard urologic injection procedure



CAN-2409 biodistribution analysis



równomierne rozmieszczenie w całym narządzie po 4 wstrzyknięciach wirusa (0,5 ml) w każdy kwadrant prostaty

- Zastrzyk pod kontrolą USG (przezodbytniczy lub przez krocze)
- Całkowita objętość 2 ml, po 0,5 ml w każdym z 4 kwadrantów prostaty, z użyciem igły 10–22 G



CAN-2409 w skojarzeniu z radioterapią +/- ADT było ogólnie dobrze tolerowane.

Działania niepożądane związane z leczeniem (>5% w obu grupach)

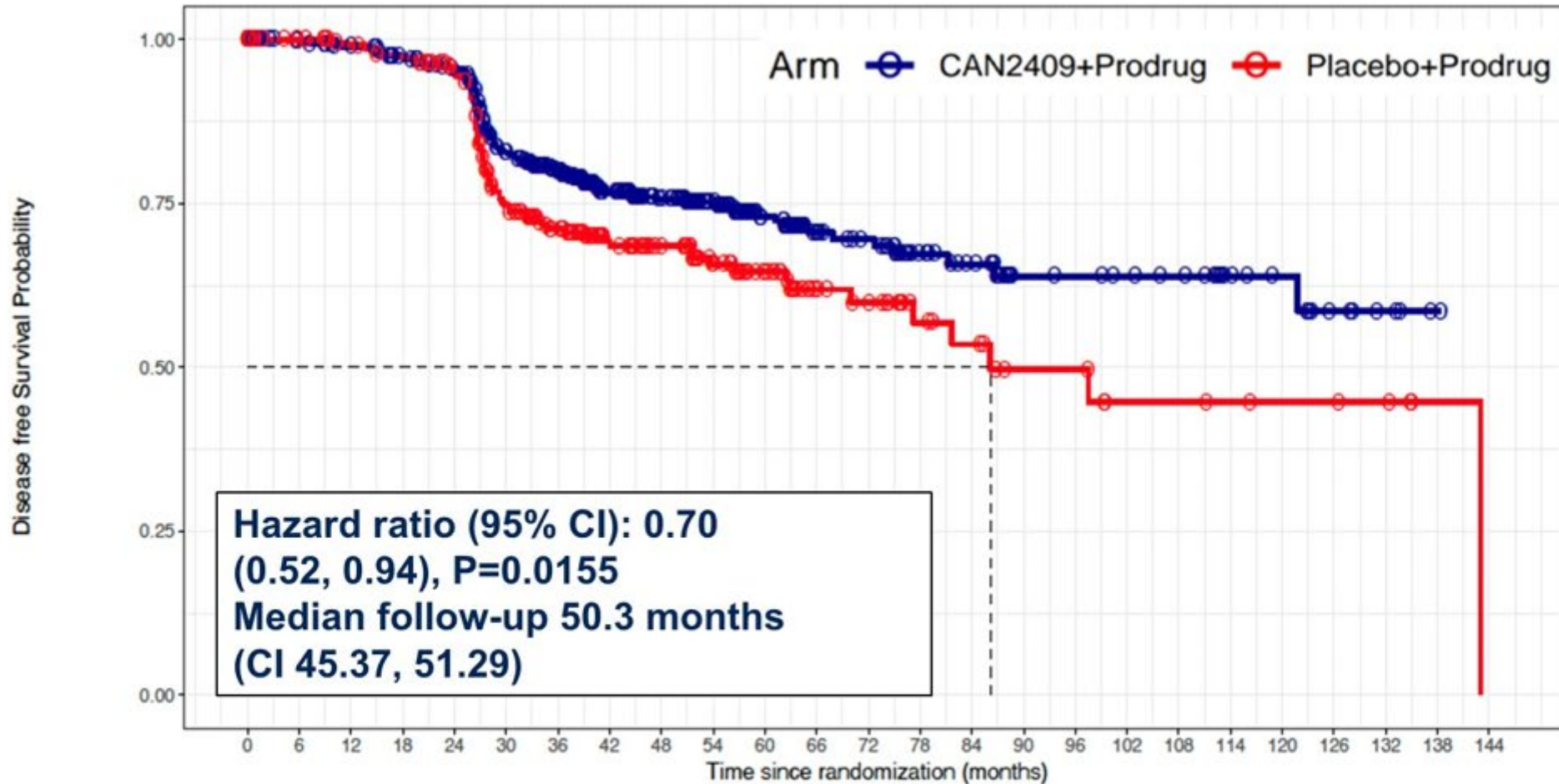
- Dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne były zazwyczaj łagodne do umiarkowanych i ustępowały samoistnie.
- Częstość poważnych działań niepożądanych (SAE) związanych z leczeniem była niższa w grupie CAN-2409:
 - ✓ 1,7% w CAN-2409 + SoC
 - ✓ 2,2% w placebo + SoC
- Ogólna częstość SAE była niższa w grupie CAN-2409:
 - ✓ 5,8% w CAN-2409 + SoC
 - ✓ 7,3% w placebo + SoC
- Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była niższa w grupie CAN-2409:
 - ✓ 5,4% w CAN-2409 + SoC
 - ✓ 6,0% w placebo + SoC

Preferred term	CAN-2409+prodrug (N=479)	Placebo+prodrug (N=232)	Total (N=711)
Chills	160 (33.4)	20 (8.6)	180 (25.3)
Influenza-like illness	146 (30.5)	32 (13.8)	178 (25.0)
Fever	120 (25.1)	9 (3.9)	129 (18.1)
Fatigue	87 (18.2)	35 (15.1)	122 (17.2)
Urinary frequency	58 (12.1)	34 (14.7)	92 (12.9)
Nausea	53 (11.1)	19 (8.2)	72 (10.1)
Headache	45 (9.4)	12 (5.2)	57 (8.0)
Diarrhoea	30 (6.3)	18 (7.8)	48 (6.8)
Malaise	28 (5.8)	5 (2.2)	33 (4.6)
Vomiting	26 (5.4)	3 (1.3)	29 (4.1)
Urinary urgency	19 (4.0)	16 (6.9)	35 (4.9)
Urinary tract pain	18 (3.8)	14 (6.0)	32 (4.5)

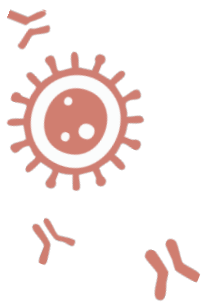




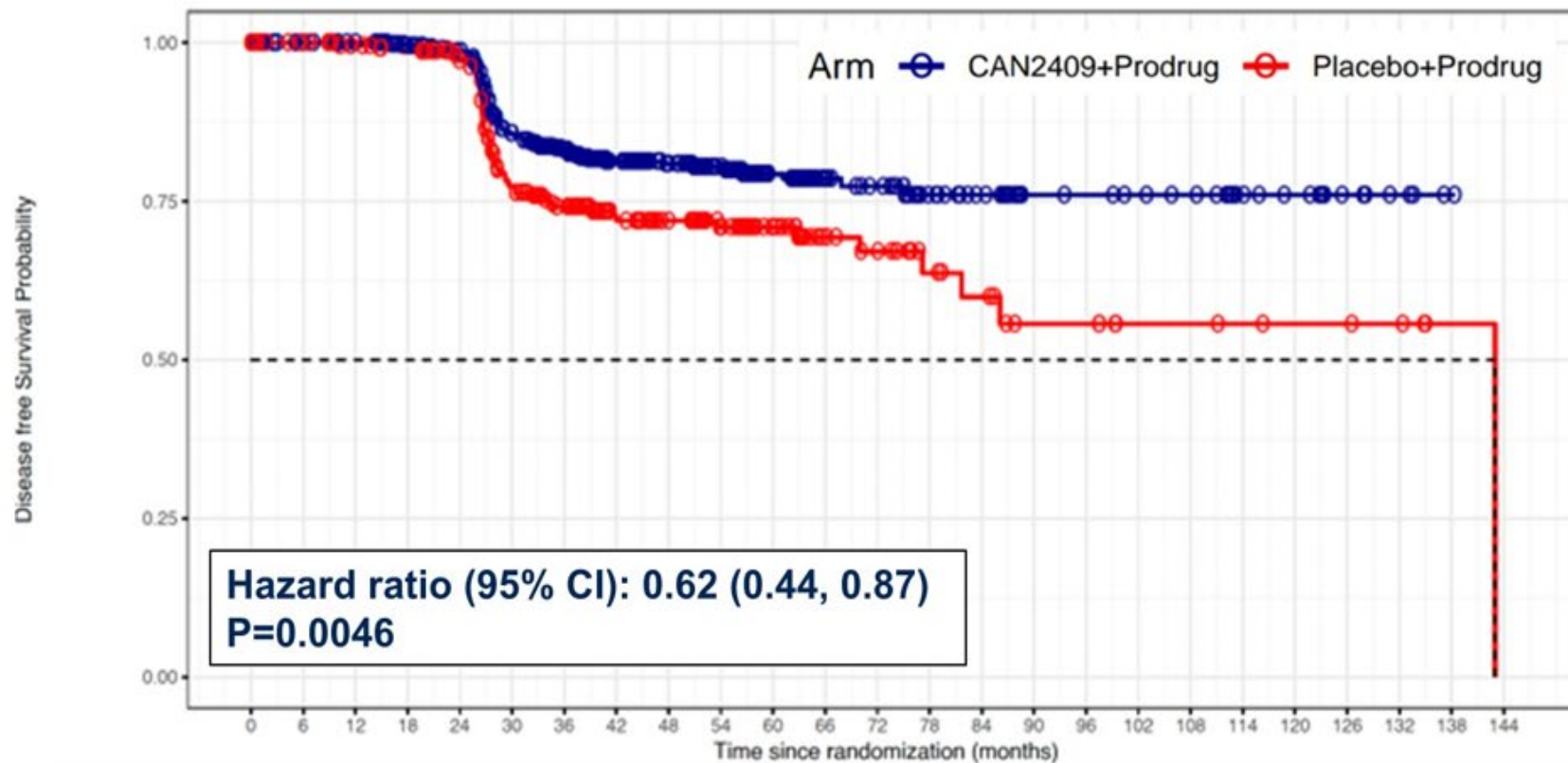
CAN-2409 istotnie poprawia przeżycie wolne od nawrotu choroby (DFS) u pacjentów z nowo rozpoznanym rakiem prostaty o pośrednim lub wysokim ryzyku



CAN-2409 results in **30% improvement in DFS** (includes death from any cause) compared with SoC (ITT) n=745)



CAN-2409 istotnie poprawia przeżycie wolne od nawrotu choroby (DFS) specyficzne dla raka prostaty.



Highly significant 38% reduction in risk for prostate cancer recurrence or prostate cancer-related death (ITT, N=745)

**intent to treat population*



Wyniki

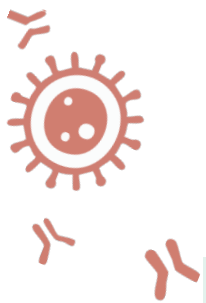
✓ W porównaniu ze standardowym leczeniem, dodanie CAN-2409:

- ✓ Istotnie zmniejszyło **ryzyko nawrotu choroby lub zgonu o 30%** (HR 0,70; p = 0,0155)
- ✓ Istotnie zmniejszyło **ryzyko nawrotu** raka prostaty lub zgonu z powodu raka prostaty **o 38%** (HR 0,62; p = 0,0046)
- ✓ Istotnie zwiększyło odsetek pacjentów osiągających nadir PSA < 0,2 ng/ml (67,1% vs. 58,6%; p = 0,0164)
- ✓ Istotnie poprawiło odsetek całkowitej odpowiedzi patologicznej w biopsjach po 2 latach (80,4% vs. 63,6%; p = 0,0015)

✓ CAN-2409 był na ogół dobrze tolerowany

CAN-2409 może być nowym przełomowym podejściem terapeutycznym





ABSTRAKT 5013

Docetaksel w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów i radioterapią w raku prostaty o wysokim ryzyku, ograniczonym do narządu: metaanaliza ICECaP oparta na indywidualnych danych z randomizowanych badań kontrolnych

Praful Ravi, Lucia Kwak, Wanling Xie, Anthony D'Amico, James Dignam, Karim Fizazi, Nicholas James, Gwanael Le Teuff, Paul Nguyen, Howard Sandler, Oliver Sartor, Matthew Sydes, Christopher Sweeney

Assistant Professor, Dana-Farber Cancer Institute, Boston



Wstęp

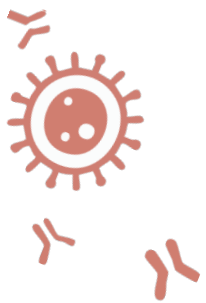
- ✓ **Radioterapia (RT) + ADT** to standard leczenia raka prostaty o wysokim ryzyku
 - Dodanie abirateronu (2 lata) RT + ADT poprawia przeżycie całkowite (OS) u pacjentów o bardzo wysokim ryzyku (2 z następujących: Gleason ≥ 8 , PSA >40 , cT3-4 lub cN1).
- ✓ Brak ustalonej roli dla dodania docetakselu do RT + ADT
- ✓ Wyniki randomizowanych badań są niejednoznaczne.
- ✓ Wcześniejsze analizy ICECaP pokazały, że pacjenci z 2–3 czynnikami ryzyka (Gleason ≥ 8 , PSA >20 , cT3-4 i/lub cN1) mają najgorsze wyniki leczenia RT + ADT (5-letnie MFS $<80\%$).



Cel badania

- ✓ Metaanaliza oceniającą rolę docetakselu w skojarzeniu z RT i ADT u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu z grupy wysokiego ryzyka (*HRLPC, high-risk localized prostate cancer*).
- ✓ Określić, czy pacjenci z chorobą o najwyższym ryzyku nawrotu mogą odnieść korzyść z docetakselu.





Schemat

RT + ADT +/- docetaxel trials available in ICECaP repository

- HRLPC patients (i.e. any of Gleason ≥ 8 , PSA >20 , cT3-4, cN1)
- 4 eligible trials: GETUG-12,¹ RTOG-0521,² DFCI 05-043,³ STAMPEDE Arm C⁴)

Primary outcome measures:

- MFS (distant metastasis or death)
- OS
- EFS (biochemical failure + locoregional recurrence + MFS)
- TTM } non-prostate deaths considered as a competing risk
- PCSM }

ICECAP risk definitions⁵

- **High:** 1 risk-factor
- **Very-high:** 2-3 risk factors and/or cN1

Multivariable Cox proportional hazards regression to estimate hazard ratio (HR) for MFS, EFS and OS

- Fine and Gray model used for PCSM and TTM to estimate subhazard ratio (sHR)

Models stratified by year of randomization and adjusted for age and ECOG PS

¹ Fizazi et al, Lancet Oncol 2015; ² Sartor et al, Eur Urol 2023; ³ D'Amico et al, JCO 2021; ⁴ James et al, JCNi Cancer Spectrum 2022; ⁵ Ravi et al, Eur Urol 2025

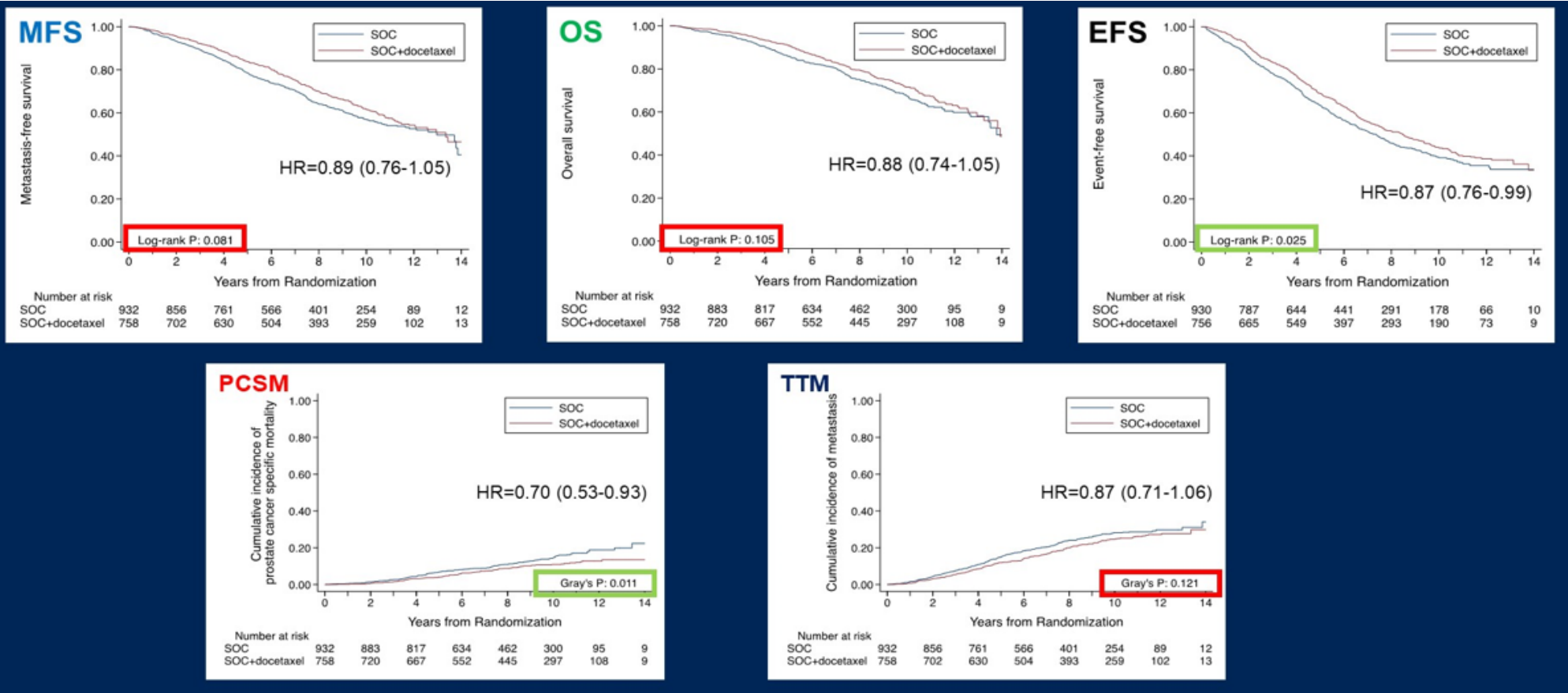


Charakterystyka pacjentów

	Overall	High risk	Very high risk
N	1690	636	1054
Year of randomization			
2002-2004	121 (7%)	57 (9%)	64 (6%)
2005-2008	889 (53%)	421 (66%)	468 (44%)
2009-2011	468 (28%)	135 (21%)	333 (32%)
2012-2015	212 (13%)	23 (4%)	189 (18%)
Age at randomization, years, median [IQR]			
<65	770 (46%)	273 (43%)	497 (47%)
65-74	753 (45%)	288 (45%)	465 (44%)
≥75	167 (10%)	75 (12%)	92 (9%)
ECOG performance status			
0	1524 (90%)	599 (94%)	925 (88%)
1-2	166 (10%)	37 (6%)	129 (12%)
Gleason score			
6	64 (4%)	41 (6%)	23 (2%)
7	431 (26%)	229 (36%)	202 (19%)
8-10	1192 (71%)	366 (58%)	826 (78%)
Unknown	3 (<1%)	-	3 (<1%)

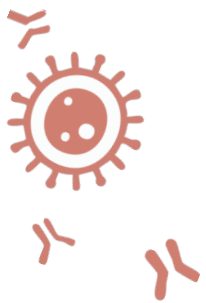
	Overall	High risk	Very high risk
N	1690	636	1054
PSA at randomization, ng/mL, median [IQR]			
≤10	426 (25%)	280 (44%)	146 (14%)
10-20	340 (20%)	192 (30%)	148 (14%)
>20	924 (55%)	164 (26%)	760 (72%)
Clinical T stage			
T1/Tx	174 (10%)	118 (19%)	56 (5%)
T2	539 (32%)	412 (65%)	127 (12%)
T3/T4	977 (58%)	106 (17%)	871 (83%)
Clinical N stage			
N0/NX	891 (53%)	310 (49%)	581 (55%)
N1	154 (9%)	-	154 (15%)
Unknown	645 (38%)	326 (51%)	319 (30%)
ADT duration			
Short-term	246 (15%)	148 (23%)	98 (9%)
Long-term	1444 (85%)	488 (77%)	956 (91%)

Przeżycie i skumulowana częstość występowania

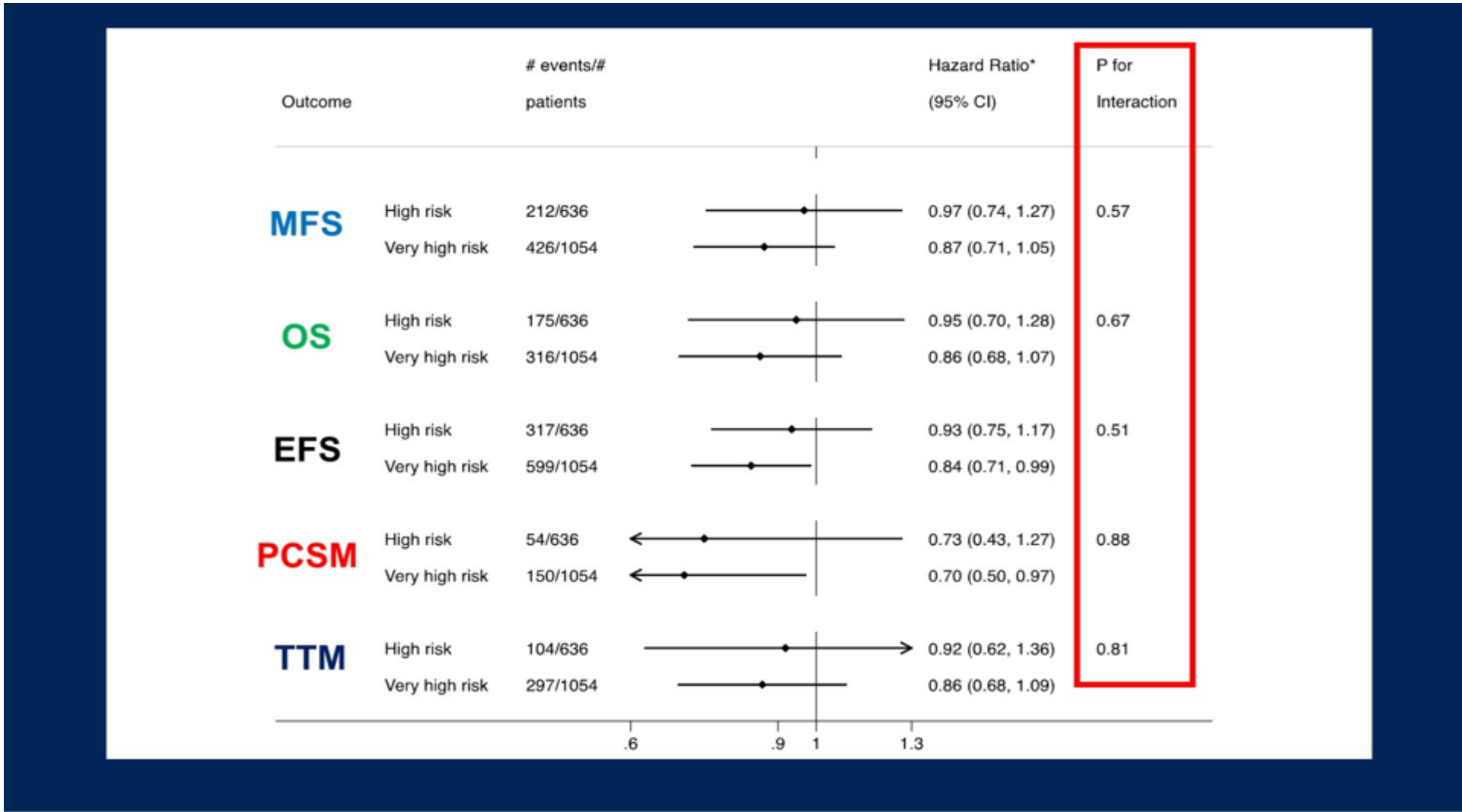


**Metastasis-Free Survival (MFS), Overall Survival (OS), Event-Free Survival (EFS)
Prostate Cancer–Specific Mortality (PCSM), Time to Metastasis (TTM)**





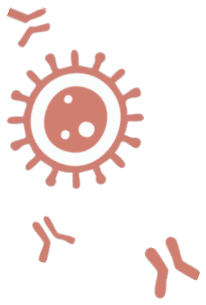
Wyniki w zależności od grup ryzyka



5-letnie wyniki według grup ryzyka

		5-year rate, % (95% CI)	
		SoC	SoC + docetaxel
MFS	High risk	87 (82-90)	90 (86-93)
	Very high risk	74 (71-78)	80 (76-83)
OS	High risk	90 (86-93)	93 (90-96)
	Very high risk	84 (80-86)	89 (86-92)
EFS	High risk	74 (69-79)	75 (69-79)
	Very high risk	58 (54-61)	65 (61-70)
PCSM	High risk	4 (2-7)	2 (1-5)
	Very high risk	8 (6-11)	5 (3-7)
TTM	High risk	8 (5-11)	6 (4-10)
	Very high risk	19 (16-22)	16 (12-19)





Podsumowanie

- Dodanie docetakselu do RT i ADT u pacjentów z HRLPC nie przyniosło istotnej poprawy MFS i OS.
- Pojawiły się dowody na potencjalnie większą korzyść z docetakselu u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem, ale analiza interakcji między grupami ryzyka nie była istotna statystycznie.



ABSTRAKT LBA5006

Badanie fazy 3 AMPLITUDE: Niraparib i octan abirateronu z prednizonem u pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty wrażliwym na kastrację, z mutacjami w genach naprawy rekombinacji homologicznej

Gerhardt Attard¹, Neeraj Agarwal², Julie N Graff^{3,4}, Shahneen Sandhu⁵, Eleni Efsthathiou⁶, Mustafa Özgüroğlu⁷, Andrea J Pereira de Santana Gomes⁸, Karina Vianna⁹, Hong Luo¹⁰, Heather H Cheng^{11,12}, Won Kim¹³, Carly R Varela¹⁴, Daneen Schaeffer¹⁴, Shiva Dibaj¹⁵, Susan Li¹⁴, Fei Shen¹⁴, Suneel D Mundle¹⁶, David Olmos¹⁷, Kim N Chi¹⁸, Dana E Rathkopf¹⁹, on behalf of the AMPLITUDE investigators

¹Cancer Institute, University College London, London, UK; ²Huntsman Cancer Institute, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; ³Oregon Health & Science University and Knight Cancer Institute, Portland, OR, USA; ⁴Veterans Affairs Portland Health Care System, Portland, OR, USA; ⁵Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia; ⁶Houston Methodist Cancer Center, Houston, TX, USA; ⁷Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul, Türkiye; ⁸Liga Norte Rio-grandense Contra o Cancer, Natal, Brazil; ⁹Centro Integrado de Oncologia de Curitiba, Curitiba, Brazil; ¹⁰Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing, China; ¹¹University of Washington, Seattle, WA, USA; ¹²Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA; ¹³Johnson & Johnson, Los Angeles, CA, USA; ¹⁴Johnson & Johnson, Spring House, PA, USA; ¹⁵Johnson & Johnson, San Diego, CA, USA; ¹⁶Johnson & Johnson, Raritan, NJ, USA; ¹⁷•¹² Biomedical Research Institute, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ¹⁸BC Cancer – Vancouver Center, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; ¹⁹Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA

1





Wstęp

- ✓ **Dodanie ARPI** do ADT ± docetakselu jest standardem leczenia w mCSPC.
- ✓ **Niraparib**, inhibitor PARP-1/2, jest zatwierdzony w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonem u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem prostaty z mutacją **BRCA**.
- ✓ W badaniu fazy 1b **nie wykryto interakcji lek-lek** między niraparibem a AAP.
- ✓ **Badanie AMPLITUDE** zostało przeprowadzone w celu oceny niraparibu w połączeniu z AAP u pacjentów z mCSPC z mutacjami w genach naprawy rekombinacji homologicznej (HRRm).

2025 ASCO[®]
ANNUAL MEETING

#ASCO25

PRESENTED BY: Prof. Gerhardt Attard, MD, FRCP, PhD

Presentation is property of the author and ASCO. Permission required for reuse; contact permissions@asco.org.

1. Olmos D, et al. Presented at ASCO 2025. Abstract 5094. 2. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2017;377:352-360.
3. James ND, et al. N Engl J Med. 2017;377:338-351. 4. Fizazi K, et al. Lancet. 2022;399:1959-1707.
5. Smith MR, et al. N Engl J Med. 2022;386:1132-1142. 6. Chi KN, J Clin Oncol. 2023;41:3939-3951.
7. Chi KN, et al. Ann Oncol. 2023;34:772-782. 8. Saad F, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2001;48, 25-37.





Badanie AMPLITUDE: randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie u pacjentów z mCSPC z mutacjami w genach naprawy rekombinacji homologicznej

Pierwsza i ostateczna analiza rPFS oraz pierwsza analiza pośrednia czasu do progresji objawowej i przeżycia całkowitego. Mediana czasu obserwacji: 30,8 miesiąca.

Key inclusion criteria:

- mCSPC^a
- Alteration in ≥1 HRR eligible gene: *BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L^b*
- ECOG PS 0-2

Key exclusion criteria:

- Any prior
 - PARPi
 - ARPI other than AAP

Prior allowed treatments in mCSPC:

- ADT ≤6 months
- Docetaxel ≤6 cycles^c
- AAP ≤45 days
- Palliative RT

Randomized
1:1
(N=696)

**Nira (200 mg QD)
+
AAP (1000 mg QD + 5 mg QD)
+
ADT
(n=348)**

**PBO
+
AAP (1000 mg QD + 5 mg QD)
+
ADT
(n=348)**

Stratification factors:

- *BRCA2* vs *CDK12* vs all other alterations
- Prior docetaxel (yes vs no)
- Disease volume (high vs low)

Primary end point

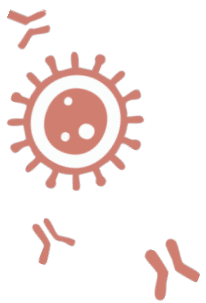
- rPFS by investigator review

Key secondary end points

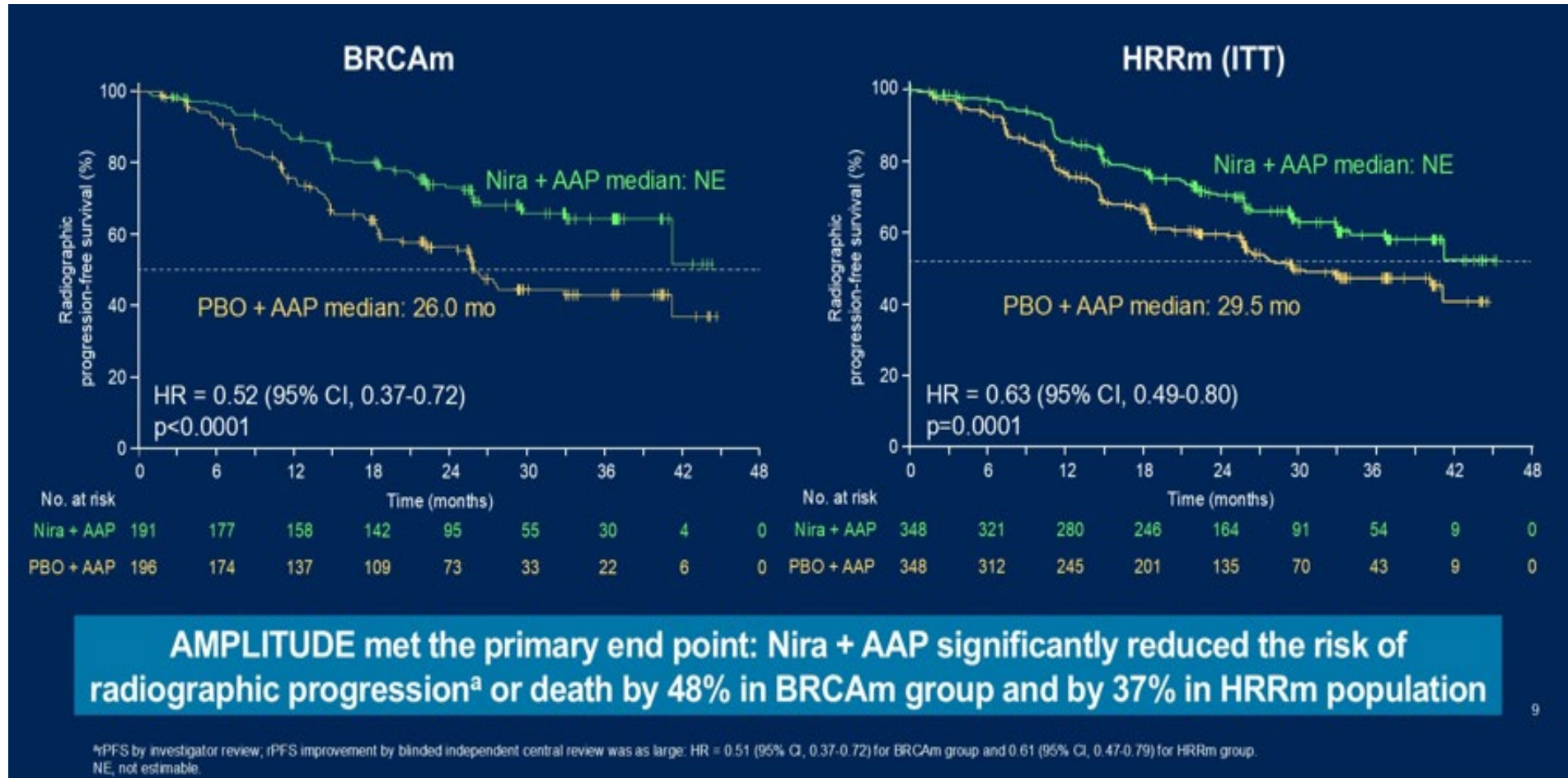
- Time to symptomatic progression
- OS
- Safety

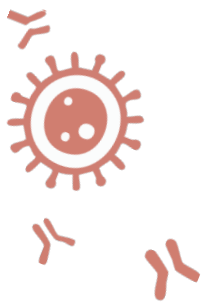
Clinical data cutoff: January 7, 2025

^aPatients with lymph node-only disease are not eligible. ^bHRR gene panel was fixed prior to trial initiation based on MAGNITUDE trial and external data from the published literature. ^cLast dose ≤3 months prior to randomization. ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Nira, niraparib; OS, overall survival; PBO, placebo; RT, radiotherapy; QD, once daily.

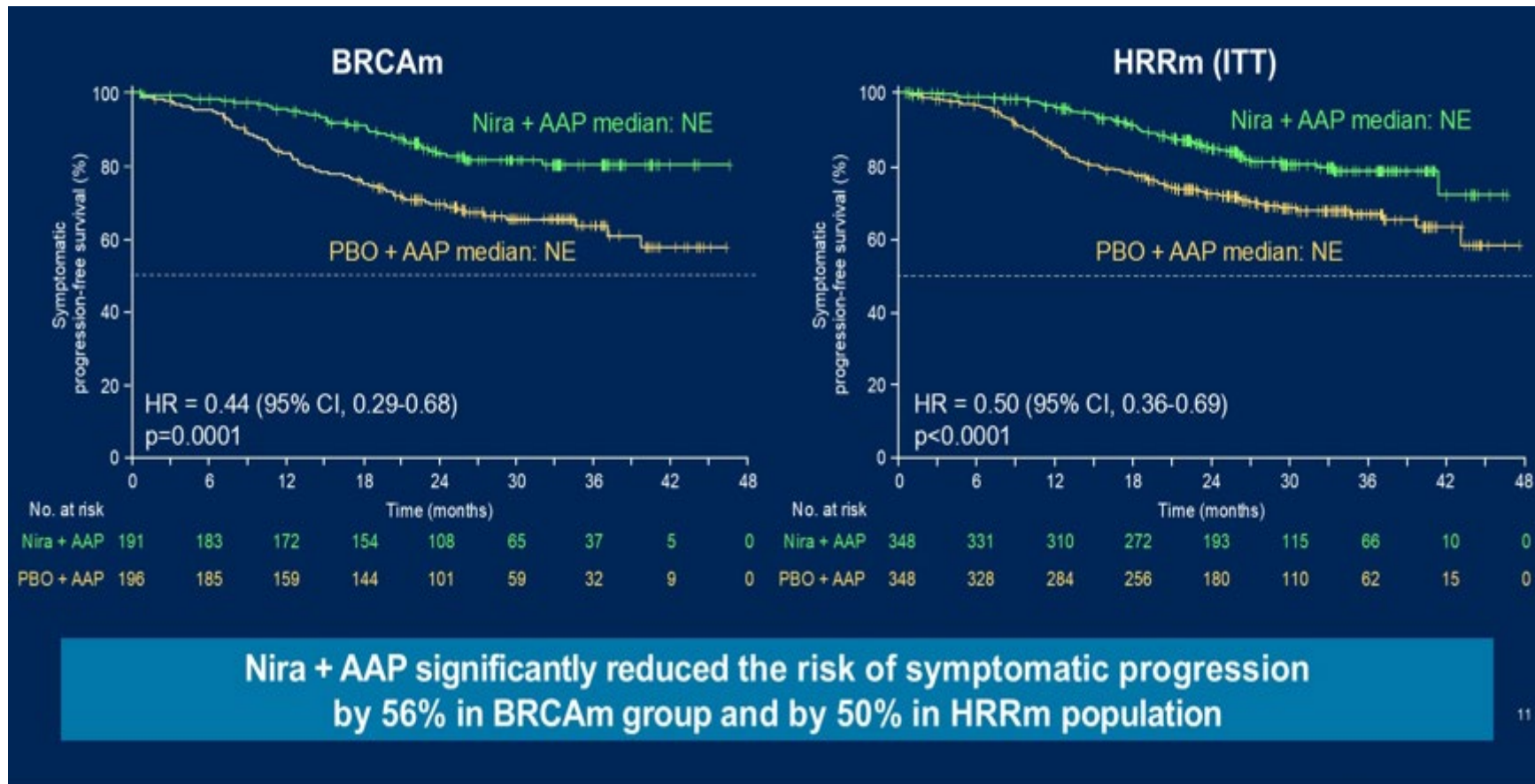


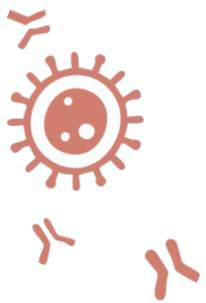
Główny punkt końcowy: rPFS



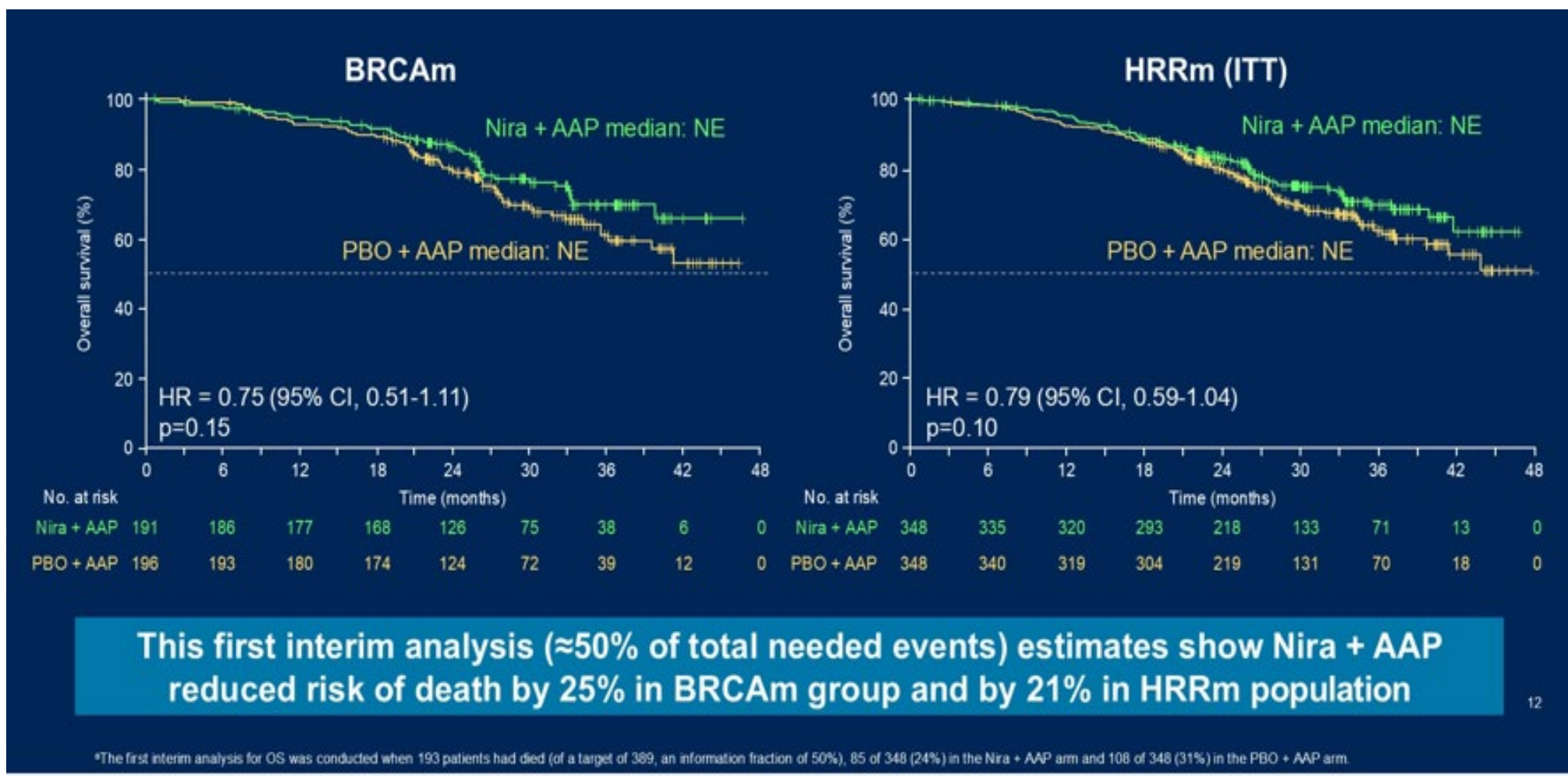


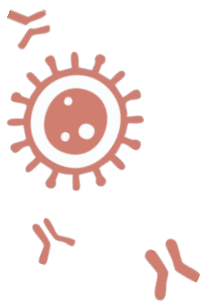
Czas do objawowej progresji





Przeżycie całkowite (pierwsza analiza pośrednia)





Bezpieczeństwo

Safety population, n (%)	Nira + AAP (n=347) ^a	PBO + AAP (n=348)
TEAEs	346 (>99)	341 (98)
Treatment-related TEAEs ^b	309 (89)	257 (74)
Grade 3 or 4 TEAEs	261 (75)	205 (59)
Treatment-related grade 3 or 4 TEAEs	193 (56)	105 (30)
SAEs	136 (39)	96 (28)
Treatment-related SAEs	44 (13)	11 (3)
TEAEs leading to treatment discontinuation^c	51^d (15)	36 (10)
TEAEs leading to dose reduction	76 (22)	24 (7)
TEAEs leading to death ^e	14 ^f (4)	7 (2)

<5% increase in rate of discontinuation due to toxicity of Nira + AAP versus PBO + AAP

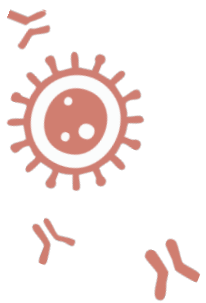
Median duration of treatment was 25.3 months in the Nira + AAP arm and 22.5 months in the PBO + AAP arm.

^aOne randomized patient never received the study treatment. ^bAE is categorized as related if assessed by the investigator as related to study treatment (Nira/PBO or AAP/PBO or prednisone). ^cAn AE is counted as leading to discontinuation of study treatment if it leads to withdrawal of Nira/PBO or AAP/PBO or prednisone. ^dIncludes one case of MDS. ^eAE leading to death based on AE outcome of fatal. ^fTEAE leading to death included 4 cases of respiratory infection, including 2 attributed as related to COVID-19, 4 attributed to cardiac causes, 3 classified as sudden death, and 1 each of sepsis, subdural hematoma, and multiorgan dysfunction syndrome.

AE, adverse event; MDS, myelodysplastic syndrome; SAE, serious AE; TEAE, treatment-emergent AE.

15





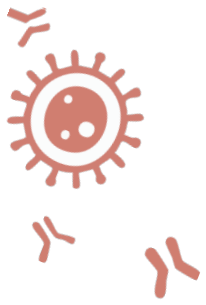
Bezpieczeństwo

Selected categories of TEAEs of interest, n (%)		Nira + AAP (n=347)		PBO + AAP (n=348)	
		All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Patients with ≥1 AE of interest		306 (88)	217 (63)	261 (75)	132 (38)
Hematologic	Anemia	179 (52)	101 (29)	83 (24)	16 (5)
	Neutropenia	76 (22)	33 (10)	28 (8)	7 (2)
	Thrombocytopenia	66 (19)	24 (7)	20 (6)	1 (<1)
	MDS	1 (<1)	1 (<1)	0	0
Cardiovascular	Hypertension	155 (45)	93 (27)	113 (33)	64 (18)
	Arrhythmia	68 (20)	19 (5)	28 (8)	11 (3)
	Cardiac failure	20 (6)	9 (3)	6 (2)	4 (1)
Other	Hypokalemia	92 (27)	40 (12)	70 (20)	38 (11)
	Hepatotoxicity	46 (13)	8 (2)	71 (20)	19 (5)

- Other common AEs of any grade: constipation (35% vs 16%), nausea (31% vs 14%), fatigue (26% vs 18%), and arthralgia (21% vs 21%) in the Nira +AAP vs placebo + AAP arms, respectively

Patients are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the patient with the worst toxicity is used. If a patient has missing toxicity for a specific AE, the patient is only counted in the total column for that AE.





Podsumowanie

- ✓ Badanie AMPLITUDE osiągnęło główny **punkt końcowy (rPFS)**, z największą korzyścią u pacjentów z mutacjami BRCA.
- ✓ Poprawa rPFS jest poparta istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji objawowej oraz trendem w kierunku poprawy OS.
- ✓ Profil bezpieczeństwa połączenia niraparibu z AAP był zgodny z tym obserwowanym wcześniej w badaniu MAGNITUDE,¹ nieco więcej działań niepożądanych stopnia 3/4, ale przerwania leczenia z powodu toksyczności były tylko o ~5% częstsze niż w grupie placebo.

Badanie AMPLITUDE wspiera wczesne testowanie genowe oraz stosowanie niraparibu z AAP jako nowej opcji terapeutycznej dla pacjentów z mCSPC i mutacjami w genach HRR.

1. Chi KN. *J Clin Oncol.* 2023;41:3339-3351.



ABSTRAKT 5019

Analiza eksploracyjna zmian w genach naprawy rekombinacji homologicznej według podgrup oraz możliwe powiązania ze skutecznością leczenia w populacji z deficytem HRR w badaniu TALAPRO-2

Stefanie Zschäbitz,¹ Karim Fizazi,² Nobuaki Matsubara,³ A. Douglas Laird,⁴ Arun A. Azad,⁵ Neal D. Shore,⁶ Consuelo Buttiglieri,⁷ Cezary Szczylik,^{8,9} André P. Fay,¹⁰ Joan Carles,¹¹ Robert J. Jones,¹² Eric Voog,¹³ Fong Wang,⁴ Ugo De Giorgi,¹⁴ Steven M. Yip,¹⁵ Diana Hubbard,¹⁶ Xun Lin,¹⁷ Matko Kalac,¹⁸ Neeraj Agarwal¹⁹

¹National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany; ²Institut Gustave Roussy, Centre Oscar Lambret, University of Paris-Saclay, Villejuif, France; ³National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan; ⁴Pfizer Inc., South San Francisco, CA, USA; ⁵Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Victoria, Australia; ⁶START Carolinas/Carolina Urologic Research Center, Myrtle Beach, SC, USA; ⁷Department of Oncology, University of Turin, San Luigi Gonzaga Hospital, Orbassano, Turin, Italy; ⁸Department of Oncology, European Health Center, Otwock, Poland; ⁹Postgraduate Medical Education Center, Warsaw, Poland; ¹⁰PUCRS School of Medicine, Porto Alegre, Brazil; ¹¹Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain; ¹²School of Cancer Sciences, University of Glasgow, Beatson West of Scotland Cancer Centre, Glasgow, UK; ¹³Clinique Victor Hugo Centre Jean Bernard, Le Mans, France; ¹⁴IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) Dino Amedori, Meldola, Italy; ¹⁵Arthur J.E. Child Comprehensive Cancer Centre and Cumming School of Medicine, Calgary, AB, Canada; ¹⁶Pfizer Inc., Bothell, WA, USA; ¹⁷Pfizer Inc., La Jolla, CA, USA; ¹⁸Pfizer Inc., New York, NY, USA; ¹⁹Huntsman Cancer Institute (NCI-CCC), University of Utah, Salt Lake City, UT, USA

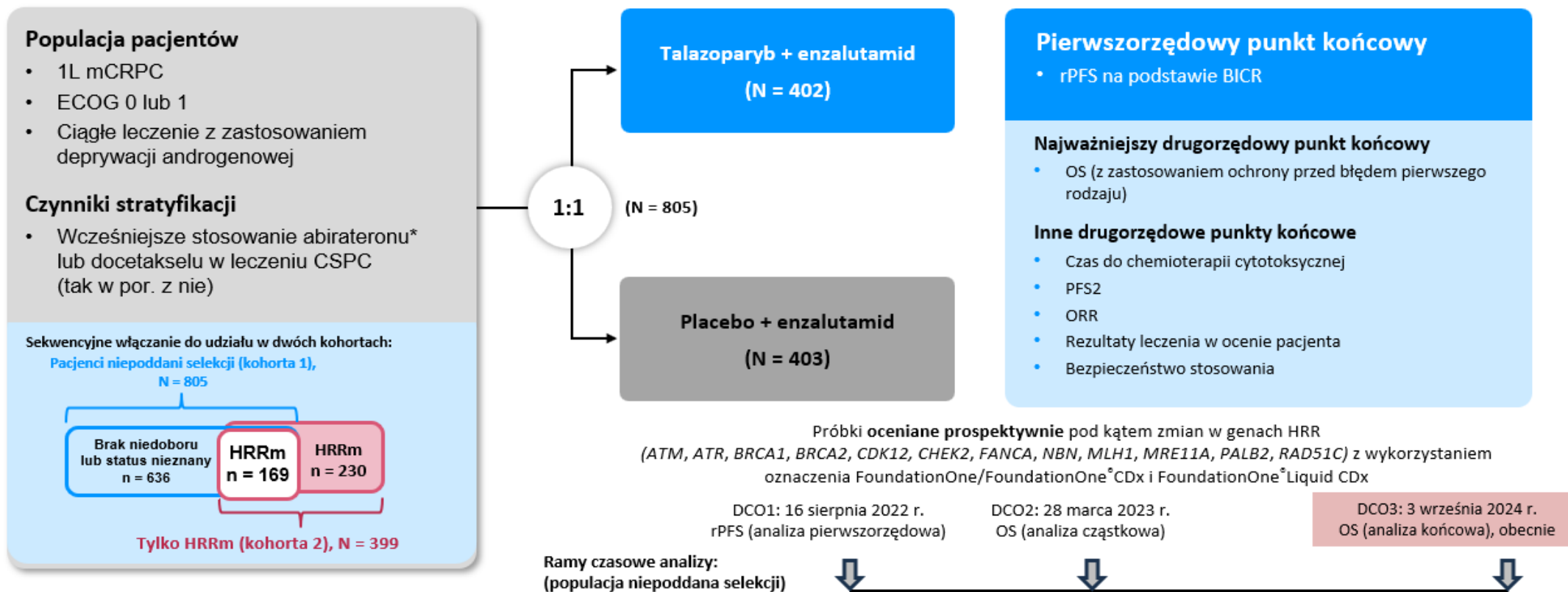
ClinicalTrials.gov identifier: NCT03395197.
This study was sponsored by Pfizer Inc. Astellas Pharma Inc. provided enzalutamide.





W badaniu TALAPRO-2 fazy 3 z dwiema kohortami, dodanie talazoparybu do enzalutamidu istotnie poprawiło rPFS i OS w porównaniu z samym enzalutamidem u pacjentów z mCRPC, niezależnie od statusu HRRm.

Przedstawiono analizę biomarkerów według podgrup mutacji HRR (na podstawie genu) i potencjalnych powiązań skuteczności w populacji z deficytem HRR



Orteronel w ramach wcześniejszego leczenia otrzymywano po dwóch pacjentów w każdej grupie terapeutycznej w kohorcie 1 oraz po jednym pacjencie w każdej grupie terapeutycznej w kohorcie 2. ^a Tylko kohorta niepoddana selekcji. BICR — niezależna centralna ocena z zastosowaniem zaślepienia (ang. *blinded independent central review*); CSPC — rak gruczołu krokowego wrażliwy na kastrację (ang. *castration-sensitive prostate cancer*); ECOG — Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*); DCO — data odcięcia danych (ang. *data cutoff*); HRR — naprawa przez rekombinację homologiczną (ang. *homologous recombination repair*); HRRm — mutacja w genach naprawy przez rekombinację homologiczną (ang. *homologous recombination repair mutation*); mCRPC — przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); ORR — wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); OS — całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*); PFS2 — czas do drugiej progresji choroby lub zgonu.



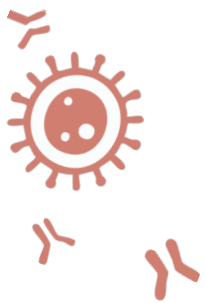


Metoda

- ✓ Panel 12 genów HRR (HRR12; oparty na FoundationOne® CDx i FoundationOne® Liquid CDx)
ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, NBN, MLH1, MRE11A, PALB2, RAD51C
- ✓ 92% pacjentów miało **co najmniej jedną zmianę genetyczną w sześciu wybranych genach**
- ✓ Data odcięcia danych: 3 września 2024 r. (moment końcowej analizy przeżycia całkowitego – OS).

**ctDNA = circulating tumor DNA; HRR = homologous recombination repair.
1. Fallah J, et al. J Clin Oncol. 2024;42:1687-1698.**



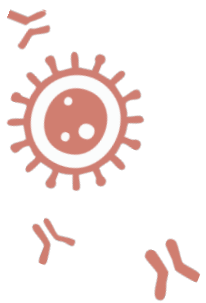


Przeżycie wolne od progresji radiologicznej



Data cutoff September 3, 2024.
 Used all available tumor and prescreening/screening ctDNA records, including records generated after randomization. The remaining HRR12 genes could not be meaningfully assessed due to low mutational prevalence.
 Non-*BRCA* gene analyses excluded patients with co-occurring *BRCA1/2* alterations, and *BRCA1* gene analyses excluded patients with co-occurring *BRCA2* alterations.
 HR was based on an unstratified Cox model with treatment as the only covariate.
 NR=not reached.





Przeżycie całkowite

	Talazoparib + Enzalutamide Events/N	Placebo Events/N	Talazoparib + Enzalutamide Median, mo	Placebo Median, mo	HR (95% CI)
All HRRm	92/198	125/197	45.1	30.8	0.60 (0.46–0.78)
ATM	20/45	21/38	45.1	39.5	0.70 (0.38–1.29)
BRCA1	4/9	6/11	37.8	32.1	0.55 (0.15–1.95)
BRCA2	26/62	50/73	NR	28.5	0.47 (0.29–0.76)
CDK12	18/35	30/37	36.4	22.8	0.41 (0.23–0.74)
CHEK2	19/35	19/34	34.2	39.5	0.96 (0.51–1.81)
PALB2	4/8	8/8	36.4	19.6	0.43 (0.13–1.44)

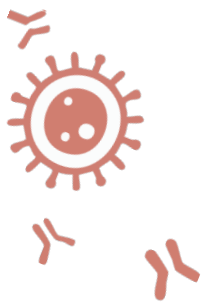
0.01 0.1 1 10

Favors talazoparib plus enzalutamide

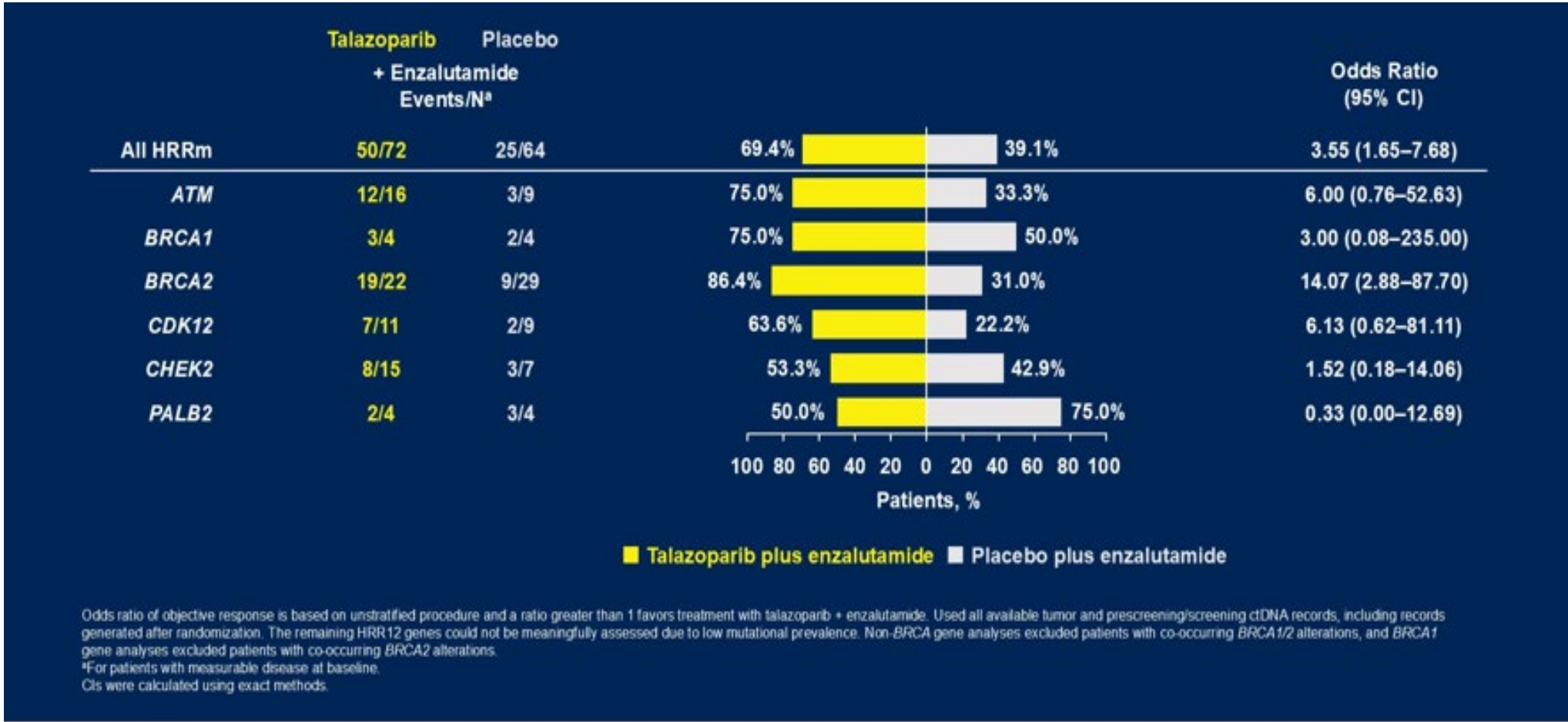
Favors placebo plus enzalutamide

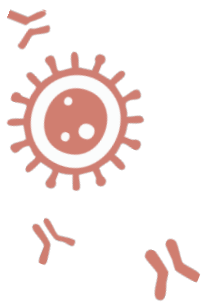
Used all available tumor and prescreening/screening ctDNA records, including records generated after randomization. The remaining HRR12 genes could not be meaningfully assessed due to low mutational prevalence. Non-BRCA gene analyses excluded patients with co-occurring BRCA1/2 alterations, and BRCA1 gene analyses excluded patients with co-occurring BRCA2 alterations. HR was based on an unstratified Cox model with treatment as the only covariate.





Odsetek obiektywnych odpowiedzi

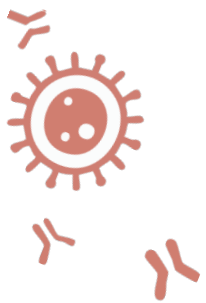




Podsumowanie

- ✓ **Wykazano korzyść** z leczenia talazoparybem z enzalutamidem w porównaniu z placebo z enzalutamidem w kilku podgrupach genów spośród sześciu przedstawionych (zmiana w co najmniej jednym z 6 genów u 92% populacji HRRm).
- ✓ Najsilniejszy efekt zaobserwowano dla **BRCA1/2, PALB2 i CDK12**.
- ✓ Ta **retrospektywna** analiza eksploracyjna ma jedynie charakter generowania hipotez.
- ✓ Ograniczenia obejmują m.in. podwójne liczenie pacjentów z mutacjami w kilku genach innych niż BRCA.
- ✓ Wyniki wspierają koncepcję, że podwójna blokada PARP i inhibitora receptora androgenowego wydłuża skuteczność leczenia nie tylko w mutacjach BRACA.





ABSTRAKT 5008

C3NIRA:

Randomizowane badanie fazy II: indukcja karboplatyna–kabazytaksel–cetrelimab, a następnie leczenie podtrzymujące niraparybem z lub bez cetrelimabu u pacjentów z agresywnym wariantem raka prostaty (AVPC)

Ana Aparicio, Rebecca S. Tidwell, Sreyashi Basu, Zhong He, Amado J. Zurita, Bilal A. Siddiqui, Sumit K. Subudhi, Paul G. Corn, Craig A. Kovitz, Bagi Jana, Andrew W. Hahn, Omar Alhalabi, Rahul Sheth, Jessica Deinert, Christopher J. Logothetis, Rama Soundararajan, Timothy C. Thompson, Padmanee Sharma, Patrick G. Pilié.





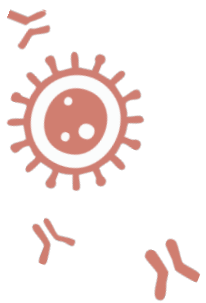
Agresywny wariant raka prostaty, androgenowo - niezależny

Kryteria AVPC (*Aggressive Variant Prostate Cancer*)

20%

- rak drobnokomórkowy
- przerzuty wyłącznie do narządów trzewnych
- lityczne przerzuty do kości
- duża masa węzłowa lub w gruczole krokowym
- niskie PSA w stosunku do objętości guza
- podwyższony poziom CEA lub LDH w surowicy
- pierwotna oporność na kastrację
- współwystępowanie defektów TP53, RB1, PTEN
- progresja według RECIST przy PSA < 1 ng/mL





Hipoteza

- ✓ W nowotworach podobnych do agresywnego wariantu raka prostaty (np. drobnokomórkowy rak płuca, potrójnie ujemny rak piersi) badania wykazały, że dodanie inhibitora PD-1 do chemioterapii opartej na platynie przynosi korzyści

- ✓ Założono, że dodanie inhibitora PD-1
 - Zwiększy odpowiedź immunologiczną przeciwnowotworową
 - Zwiększy odsetek odpowiedzi na chemioterapię,
 - Wydłuży czas trwania odpowiedzi podczas leczenia podtrzymującego inhibitorem PARP.





Schemat badania C3NIRA

Key Eligibility:

- ECOG 0-2
- mCRPC
- ≥ 1 AVPC criteria
- No prior carboplatin, cabazitaxel or PARPi
- Adequate organ function

NCT04592237



TUMOR BIOPSY 1

TUMOR BIOPSY 2

prior chemotherapy



TUMOR BIOPSY 3

PRIMARY OBJECTIVES:

- Progression free survival **from randomization**
- Change in intratumoral CD3+ cells with the addition of αPD1

STATISTICAL DESIGN

HR of 0.53

1-sided 5% significance level, 80% power





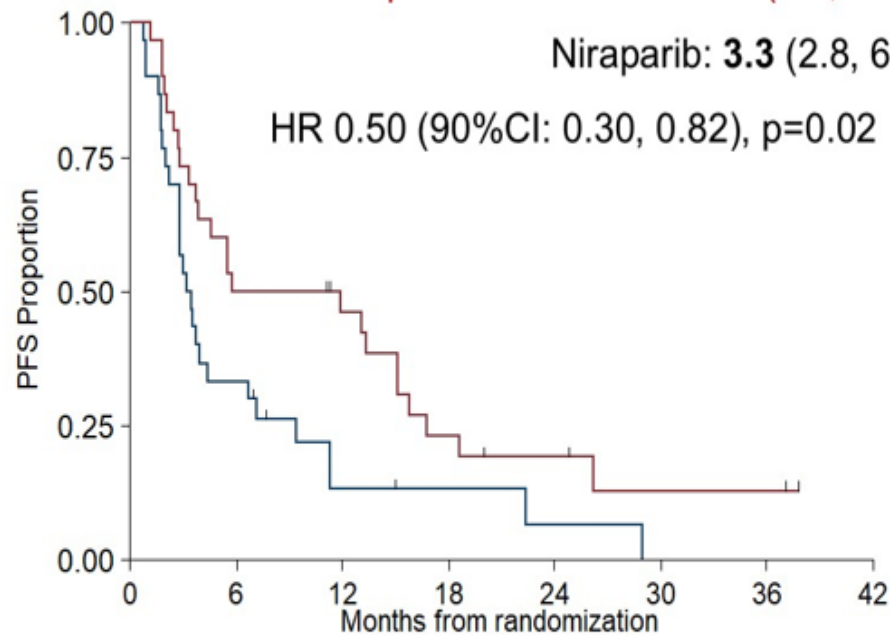
Cetrelimab poprawił PFS i OS u pacjentów z AVPC otrzymujących leczenie podtrzymujące niraparybem po indukcji karboplatyną, kabazytakselem i cetrelimabem.

mPFS (months) FROM RANDOMIZATION

Niraparib +Cetrelimab: **8.8** (3.7, 15.2)

Niraparib: **3.3** (2.8, 6.7)

HR 0.50 (90%CI: 0.30, 0.82), p=0.02



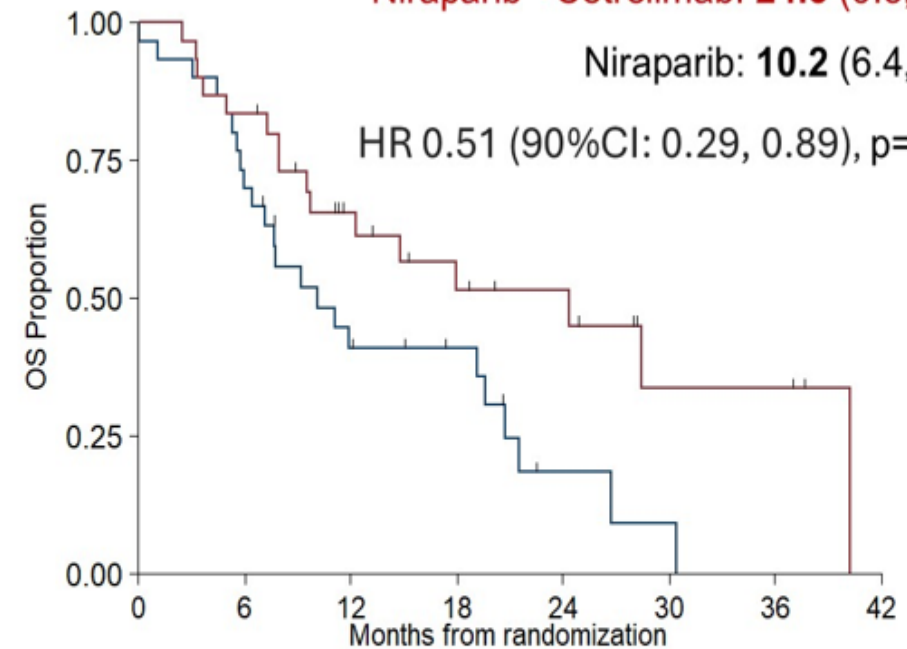
Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42
N+C	30	15	12	6	4	2	2	0	0
N	30	10	3	2	1	0	0	0	0

mOS (months) FROM RANDOMIZATION

Niraparib +Cetrelimab: **24.3** (9.5, 40.3)

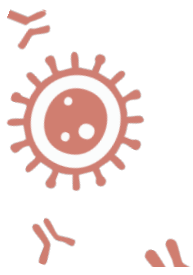
Niraparib: **10.2** (6.4, 19.7)

HR 0.51 (90%CI: 0.29, 0.89), p=0.04



Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42
N+C	30	25	15	10	8	3	3	0	0
N	30	21	11	8	2	1	0	0	0





Toksyczność leczenia w fazie indukcji

Adverse event	Grade ≤ 2
Patients with highest grade ≤ 2 AEs	64
Anemia	48
Fatigue	41
Nausea	43
Platelet count decreased	36
Diarrhea	38
Dizziness	22
Lymphocyte count decreased	17
Anorexia	19
Dyspnea	17
Vomiting	15
Hyponatremia	15
White blood cell decreased	12
Constipation	12

Adverse event	Grade ≥ 3
Patients with grade ≥ 3 AEs	45
Anemia	21
Febrile neutropenia	5
Lymphocyte count decreased	4
Platelet count decreased	3
Hypokalemia	3
Fatigue	2
Colitis	2
Sepsis	2 (Grade 5)
<i>HLH likely secondary to EBV</i>	1
<i>Diabetic ketoacidosis</i>	1
<i>Myocarditis/myositis</i>	1
<i>Diverticulitis with perforation</i>	1



Toksyczność leczenia w fazie leczenia podtrzymującego

Adverse event, n	Grade ≤ 2		Adverse event, n	Grade ≥ 3	
	N	N+C		N	N+C
Patients with highest grade ≤ 2 AEs	13	20	Patients with highest grade ≥ 3 AEs	12	16
Platelet count decreased	11	18	Anemia	3	5
Anemia	8	9	Hypertension	2	0
Neutrophil count decreased	6	7	Lymphocyte count decreased	1	3
Lymphocyte count decreased	6	5	Platelet count decreased	1	2
Hyponatremia	4	9	Neutrophil count decreased	0	3
White blood cell decreased	5	9	Acute myelogenous leukemia	0	1
Arthralgia	5	9			
Creatinine increased	6	7			
Nausea	5	8			
Constipation	6	6			
Fatigue	5	6			
AST increased	4	8			





Podsumowanie

- ✓ Kryteria *Aggressive Variant Prostate Cancer* (AVPC) stanowi podstawę do opracowywania skutecznych terapii dla klinicznie istotnych podtypów raka prostaty.
- ✓ Część pacjentów odnosi korzyści z dodania inhibitora PD-1 do chemioterapii i leczenia podtrzymującego inhibitorem PARP
- ✓ Ta strategia leczenia wiąże się z wysokim ryzykiem toksyczności, dlatego istotna jest selekcja pacjentów





ABSTRAKT 5020

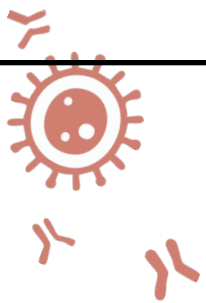
Klonalna hematopoeza (CH) u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem prostaty (mCRPC) otrzymujących ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 lub kabazytaksel: analiza post-hoc badania fazy II (TheraP, ANZUP 1603, NCT03392428).

Aslı D Munzur¹, Cameron Herberts¹, Edmond M Kwan², Louise Emmett³, Shahneen Sandhu⁴, James P Buteau⁴, Amir Iravani⁴, Anthony M Joshua³, Roslyn J Francis⁵, Sze-Ting Lee⁶, Andrew M Scott⁶, Andrew J Martin⁷, Martin R Stockler⁸, Alison Y Zhang⁸, Scott Williams⁴, Jack VW Bacon¹, Arun A Azad⁴, Ian D Davis², Michael S Hofman⁴, Alexander W Wyatt¹, on behalf of the TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP)

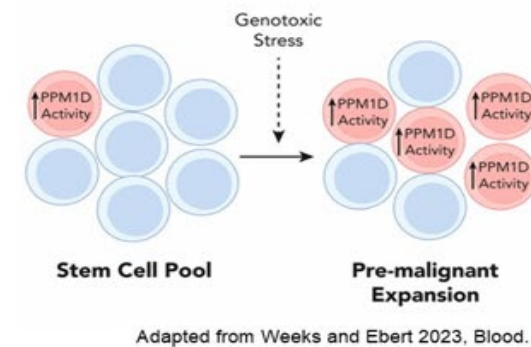
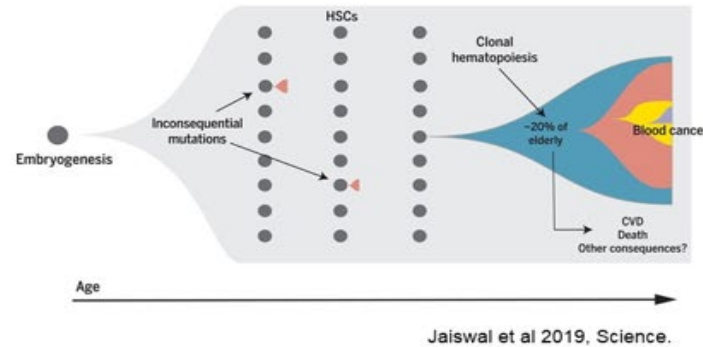
¹Vancouver Prostate Centre, ²Monash University and Eastern Health, ³St Vincent's Hospital, ⁴Peter MacCallum Cancer Centre, ⁵Sir Charles Gairdner Hospital, ⁶Austin Health / ONJCRI, ⁷The University of Queensland, ⁸NHMRC Clinical Trials Centre, University of Sydney

Presented by: **Aslı Munzur**, PhD Candidate





Klonalna hematopoeza



- ✓ CH (klonalna hematopoeza) może być prekursorem nowotworów hematologicznych u pacjentów leczonych z powodu guzów litych.
- ✓ Ekspozycja szpiku na czynniki zewnętrzne, np. **promieniowanie lub leki uszkadzające DNA**, może sprzyjać klonalnemu rozrostowi mutacji w genach DDR (zwłaszcza **PPM1D**) i potencjalnie zwiększać ryzyko późniejszych nowotworów krwi.





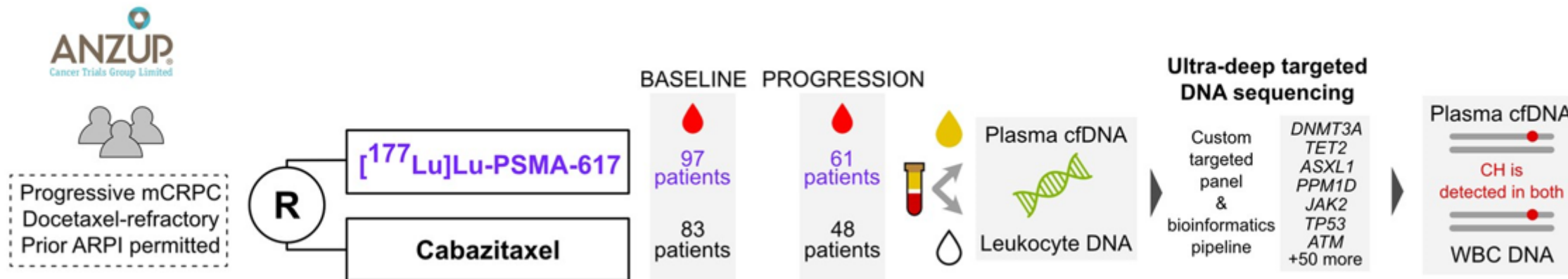
Hipoteza

- ✓ ^{177}Lu -PSMA-617 jest nowym standardem leczenia w mCRPC.
- ✓ Ekspozycja na promieniowanie w innych nowotworach litych może przyspieszać rozwój klonalnej hematopoezy^{1,2}
- ✓ Opisy przypadków potwierdzają występowanie białaczki i MDS po zastosowaniu ^{177}Lu -PSMA-617³ oraz ^{177}Lu -DOTA-TATE⁴
- ✓ Związek między CH a ^{177}Lu -PSMA-617 w mCRPC pozostaje niejasny.
- *Postawiono hipotezę, że ^{177}Lu -PSMA-617 powoduje wzrost CH w porównaniu do alternatywnego standardu opieki, jakim jest chemioterapia kabazytakselem.*
- Hipotezę tę zweryfikowano w badaniu TheraP (ANZUP 1603, NCT03392428): randomizowanym badaniu fazy II porównującym ^{177}Lu -PSMA-617 z kabazytakselem u pacjentów z mCRPC, u których doszło do progresji po chemioterapii docetakselem.^{5, 6}

1. Crants et al 2025, 2. Nead et al 2024, 3. Eifer et al 2025, 4. Bergsma et al 2018, 5. Hofman et al 2021, 6. Hofman et al 2024

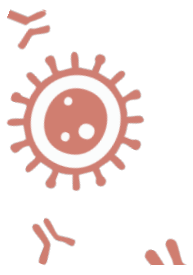


Sekwencjonowanie na początku badania i w momencie progresji w badaniu TheraP (ANZUP 1603)

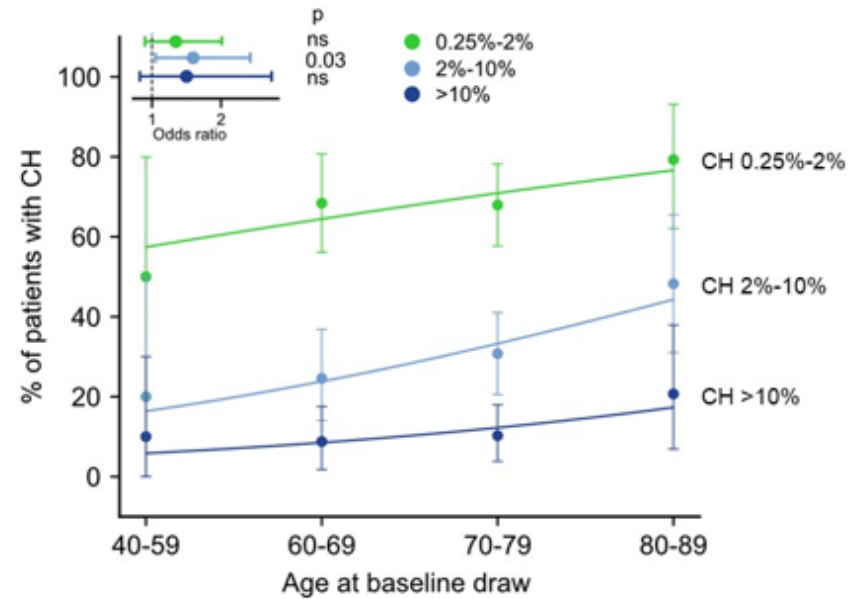
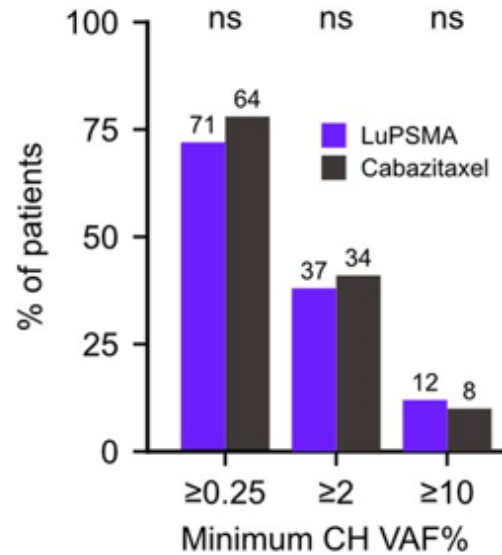


- ✓ Zastosowano dedykowany panel ukierunkowanego sekwencjonowania DNA do charakterystyki CH w próbkach krwi.
- ✓ Mutacje CH musiały być wykryte zarówno w wolno krążącym DNA osocza (ctDNA), jak i w DNA leukocytów, z częstością $\geq 0,25\%$.
- ✓ **Celem było zbadanie klonalnej hematopoezy indukowanej leczeniem** i porównanie jej z profilem wyjściowym.





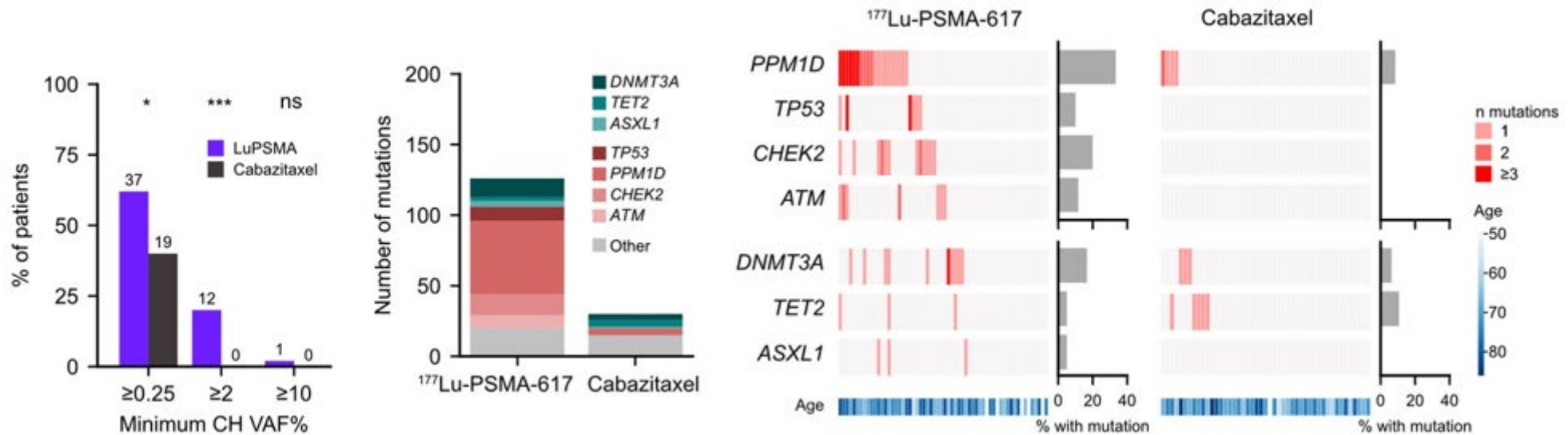
Klonalna hematopoeza była obecna w obu grupach na początku badania



- ✓ 76% (135/178) pacjentów miało CH $\geq 0,25\%$, co jest zgodne z oczekiwaniami dla mediany wieku 72 lata^{1 2 3}.
- ✓ Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania CH między grupami.
- ✓ CH korelowało z wiekiem.

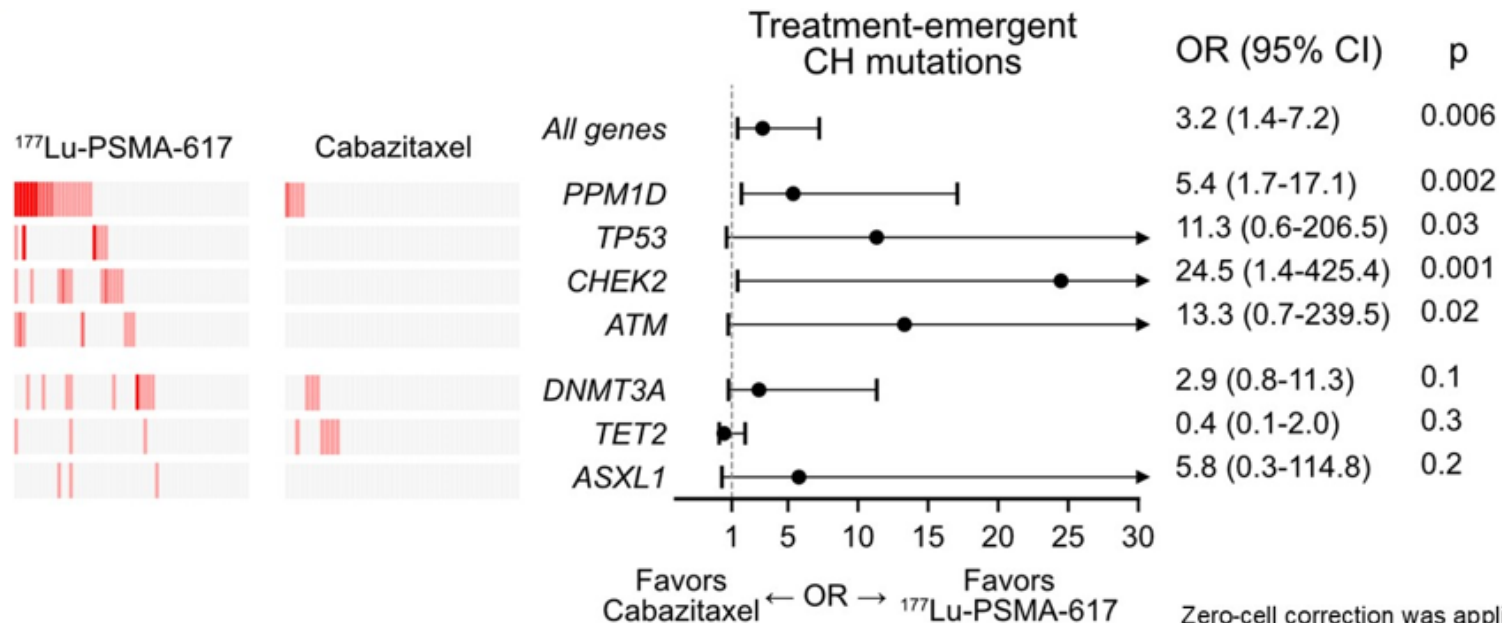
1. Coombs et al 2017, 2. Jensen et al 2024, 3. Bick et al 2020





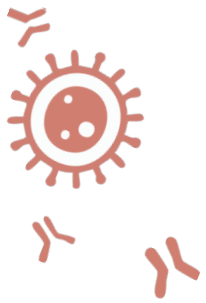
- ✓ Nowe mutacje klonalnej hematopoezy przy progresji częściej występowały w grupie otrzymującej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 niż w grupie leczonej kabazytakselem: 37/60 (62%) vs 19/47 (40%) (p=0,01).
- ✓ Nowe mutacje PPM1D występowały częściej w grupie otrzymującej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 niż w grupie leczonej kabazytakselem: 20/60 (34%) vs 4/47 (8%) (p=0,0008).





- ✓ Ryzyko wystąpienia klonalnej hematopoezy indukowanej leczeniem było **3,2 razy wyższe** w grupie otrzymującej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 niż w grupie kabazytakselu.
- ✓ Ryzyko wystąpienia klonalnej hematopoezy w genie PPM1D było **5,4 razy wyższe** w grupie otrzymującej ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 niż w grupie kabazytakselu.





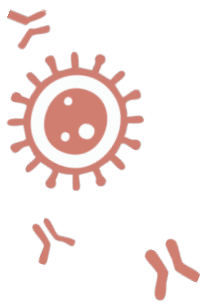
Podsumowanie

- ✓ W mCRPC nowe mutacje klonalnej hematopoezy występowały częściej po terapii radioligandowej ^{177}Lu -PSMA-617 niż po chemioterapii kabazytakselem.
- ✓ Większość nowych mutacji klonalnej hematopoezy w grupie leczonej ^{177}Lu -PSMA-617 dotyczyła genów naprawy uszkodzeń DNA: PPM1D, TP53, ATM i CHEK2.
- ✓ Znaczenie kliniczne klonalnej hematopoezy indukowanej leczeniem u pacjentów z mCRPC jest niejasne, ale może nabrać większego znaczenia, gdy terapia radioligandowa będzie stosowana we wcześniejszych etapach leczenia.





Rak nerkowokomórkowy



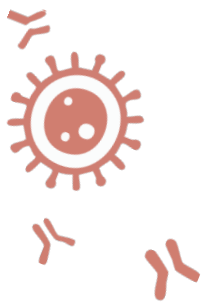
ABSTRAKT 4514

Wyniki pięcioletniej obserwacji z badania fazy 3 KEYNOTE-564 oceniającego pembrolizumab w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki

Naomi B. Haas¹, Thomas Powles², Piotr Tomczak³, Se Hoon Park⁴, Balaji Venugopal^{5,6}, Stefan N. Symeonides⁷, Tom Ferguson⁸, Yen-Hwa Chang⁹, Jae-Lyun Lee¹⁰, Piotr Sawrycki¹¹, Naveed Sarwar¹², Howard Gurney¹³, Marine Gross-Goupil¹⁴, John M. Burke¹⁵, Gurjyot Doshi¹⁶, Jerry Cornell¹⁷, Joseph E. Burgents¹⁷, Rodolfo F. Perini¹⁷, Toni K. Choueiri¹⁸

¹Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; ²Barts Health NHS Trust and the Royal Free NHS Foundation Trust, Barts Cancer Institute, and Queen Mary University of London, London, United Kingdom; ³Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland; ⁴Sungkyunkwan University, Samsung Medical Center, Seoul, Republic of Korea; ⁵Beatson West of Scotland Cancer Centre, Glasgow, United Kingdom; ⁶University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; ⁷Edinburgh Cancer Centre and University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom; ⁸Fiona Stanley Hospital, Perth, WA, Australia; ⁹Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan; ¹⁰Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea; ¹¹Provincial Hospital in Torun, Torun, Poland; ¹²Imperial College Healthcare NHS Trust, London, United Kingdom; ¹³Macquarie University Hospital, Sydney, NSW, Australia; ¹⁴Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux - Hôpital Saint-André, Bordeaux, France; ¹⁵Rocky Mountain Cancer Center, Aurora, CO, USA; ¹⁶Texas Oncology, US Oncology Research, Woodlands, TX, USA; ¹⁷Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA; ¹⁸Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, MA, USA



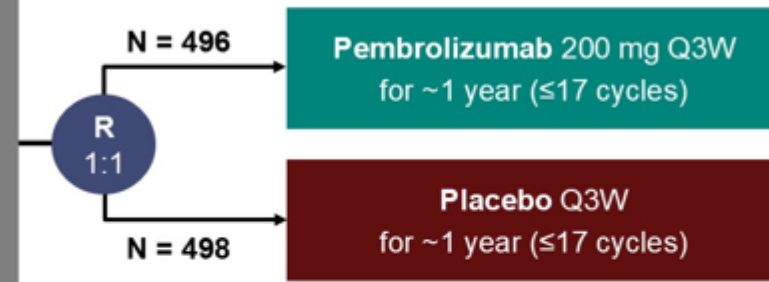


Badanie KEYNOTE-564

Key Eligibility Criteria

- Histologically confirmed clear cell RCC with no prior systemic therapy
- Surgery ≤12 weeks prior to randomization
- Postnephrectomy intermediate-high risk of recurrence (M0):
 - pT2, grade 4 or sarcomatoid, N0
 - pT3, any grade, N0
- Postnephrectomy high risk of recurrence (M0):
 - pT4, any grade, N0
 - Any pT, any grade, N+
- Postnephrectomy + complete resection of metastasis (M1 NED)
- ECOG PS 0 or 1

Median follow-up to data cutoff (Sept 25, 2024):
69.5 months (range, 60.2–86.9)



Stratification Factors

- M stage (M0 vs. M1 NED)
- M0 group further stratified:
 - ECOG PS 0 vs. 1
 - US vs. non-US

Primary Endpoint

- Disease-free survival (DFS) by investigator

Key Secondary Endpoint

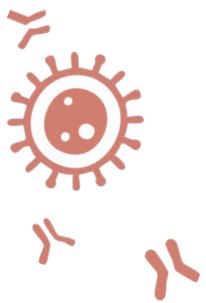
- Overall survival (OS)

Other Secondary Endpoints

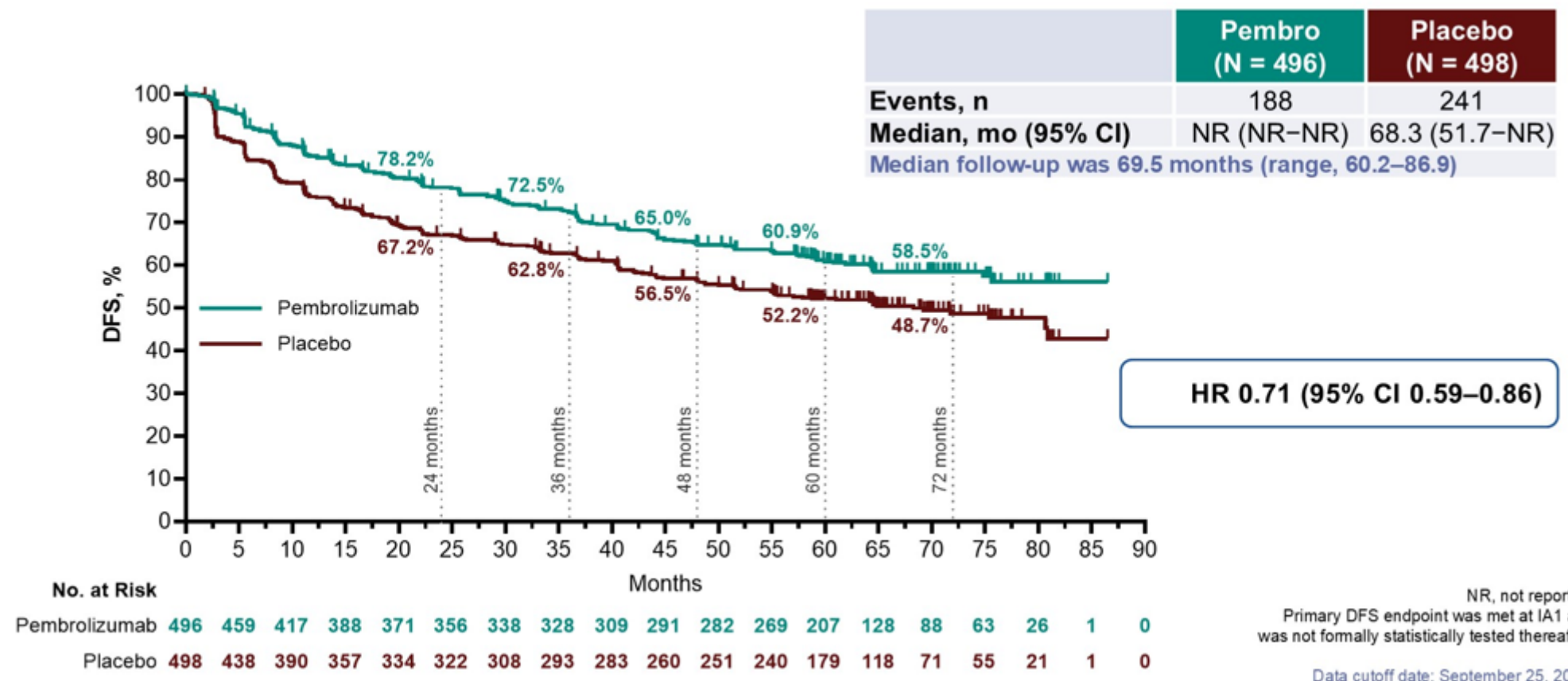
- Safety

NED, no evidence of disease.





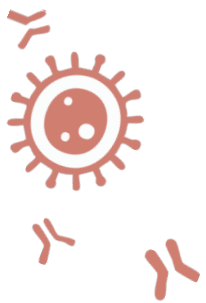
Zaktualizowany DFS według oceny badacza, populacja ITT



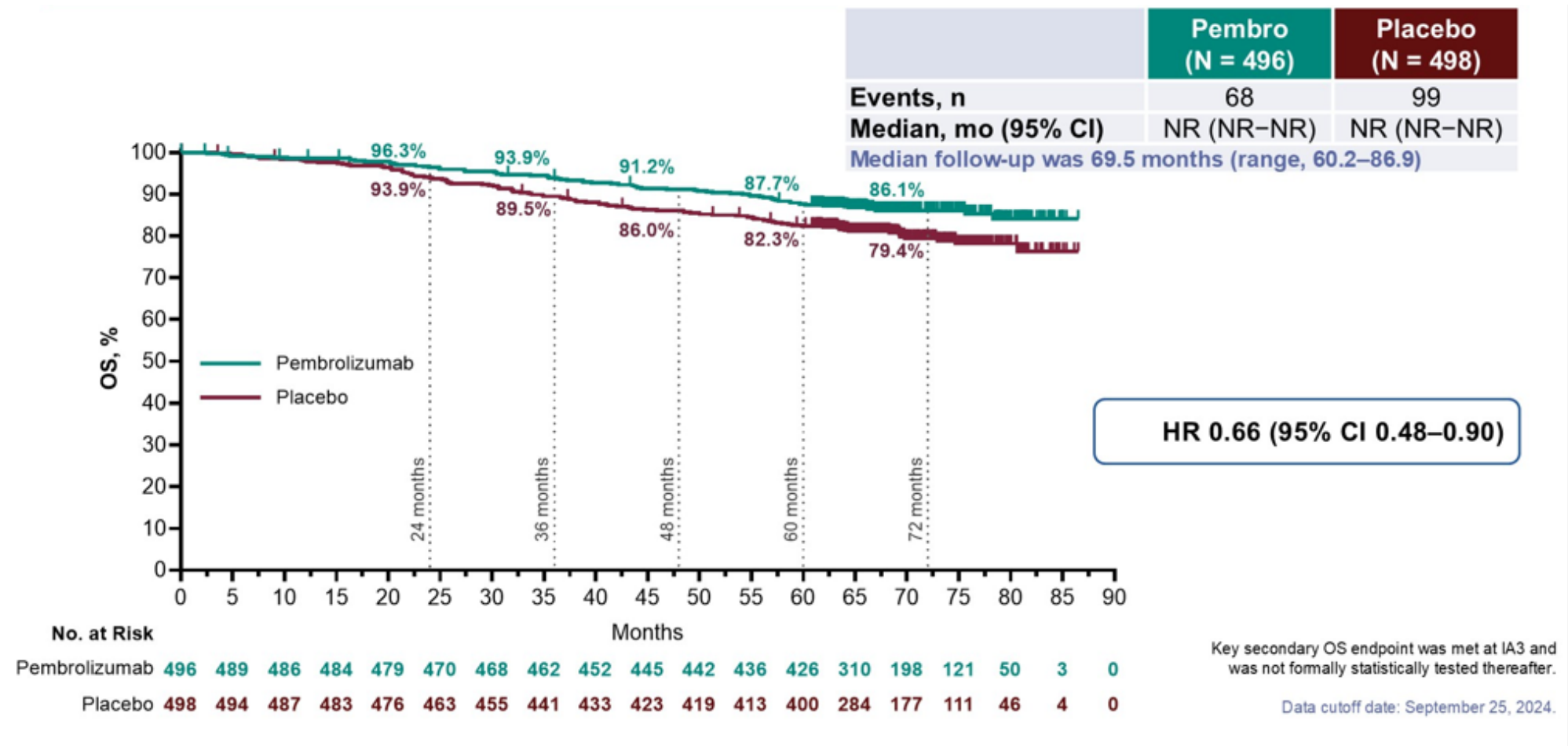
NR, not reported.
 Primary DFS endpoint was met at IA1 and was not formally statistically tested thereafter.

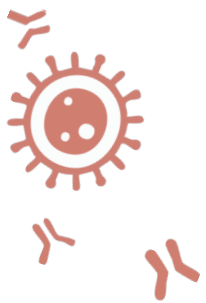
Data cutoff date: September 25, 2024.





Zaktualizowany OS, populacja ITT





Bezpieczeństwo leczenia

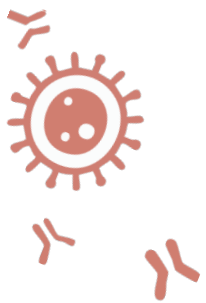
	IA3 (57.2 mo follow-up)		IA4 (69.5 mo follow-up)	
	Pembro (N = 488)	Placebo (N = 496)	Pembro (N = 488)	Placebo (N = 496)
Duration of therapy, median (range), months	11.1 (0.03–14.3)	11.1 (0.03–15.4)	11.1 (0.03–14.3)	11.1 (0.03–15.4)
Any-cause AEs^a	470 (96.3%)	453 (91.3%)	470 (96.3%)	453 (91.3%)
Grade 3 to 5	156 (32.0%)	88 (17.7%)	156 (32.0%)	88 (17.7%)
Led to treatment discontinuation	103 (21.1%)	11 (2.2%)	103 (21.1%)	11 (2.2%)
Led to death	2 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)
Any-cause serious AEs^a	101 (20.7%)	57 (11.5%)	101 (20.7%)	57 (11.5%)
Led to treatment discontinuation	49 (10.0%)	5 (1.0%)	49 (10.0%)	5 (1.0%)
Treatment-related AEs^a	386 (79.1%)	263 (53.0%)	386 (79.1%)	263 (53.0%)
Grade 3 to 4	91 (18.6%)	6 (1.2%)	91 (18.6%)	6 (1.2%)
Led to treatment discontinuation	89 (18.2%)	4 (0.8%)	89 (18.2%)	4 (0.8%)
Led to death	0	0	0	0
Treatment-related serious AEs^a	59 (12.1%)	1 (0.2%)	58 (11.9%)	1 (0.2%)
Immune-mediated AEs and infusion reactions^{b,c}	178 (36.5%)	36 (7.3%)	179 (36.7%)	36 (7.3%)
Grade 3 to 4	46 (9.4%)	3 (0.6%)	47 (9.6%)	3 (0.6%)
Led to death	0	0	0	0

AE, adverse event.

^aAEs were graded per the NCI CTCAE v4.0 and reported from randomization to 30 days (90 days for serious AEs) after study therapy discontinuation. ^bBased on a list of preferred terms intended to capture known risks of pembro and were considered regardless of attribution to study treatment by the investigator; ^cHigh-dose systemic corticosteroids (≥40 mg per day) were provided to 37 (8%) participants for a median of 7 days in the pembro arm and 3 (1%) participants for a median of 3 days in the placebo arm.

Median follow-up to data cutoff (Sept 25, 2024): 69.5 months (range, 60.2–86.9).





Częstość i czas trwania działań niepożądanych stopnia ≥ 3 (częstość występowania $\geq 1\%$ w którejkolwiek grupie)

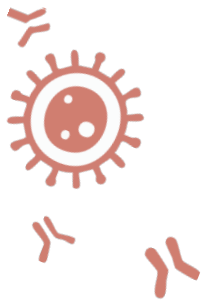
	Pembro (N = 488)		Placebo (N = 496)	
	n (%)	Median duration, ^a days (Q1-Q3)	n (%)	Median duration, ^a days (Q1-Q3)
Any grade 3-5 AE	75 (15.4)	39 (18–107)	24 (4.8)	36 (7–82)
Hypertension	14 (2.9)	43 (22–NE)	13 (2.6)	38 (4–NE)
Alanine aminotransferase increased	11 (2.3)	32 (22–47)	1 (0.2)	64 (64–64)
Diarrhea	9 (1.8)	22 (2–50)	1 (0.2)	4 (4–4)
Aspartate aminotransferase increased	8 (1.6)	33 (22–59)	1 (0.2)	7 (7–7)
Pneumonia	7 (1.4)	5 (3–16)	1 (0.2)	19 (19–19)
Hyperglycemia	6 (1.2)	64 (29.5–139.5)	3 (0.6)	52 (22–63)
Adrenal insufficiency	6 (1.2)	78.5 (39–101)	1 (0.2)	4 (4–4)
Acute kidney injury	5 (1.0)	17 (9–365)	0	-
Colitis	5 (1.0)	140 (48–169)	0	-
Diabetic ketoacidosis	5 (1.0)	14 (7–30)	0	-
Fatigue	5 (1.0)	546 (122–NE)	0	-
Lipase increased	5 (1.0)	44.5 (22–85)	0	-
Type 1 diabetes mellitus	5 (1.0)	45 (21–241)	0	-
Hyponatremia	2 (0.4)	6 (4–8)	6 (1.2)	36 (20–NE)

NE, not estimable.

^aIf an adverse event was not resolved at the time of analysis or the pt died without adverse event resolved, the duration is censored at either data cutoff date or date of death, whichever occurred first.

Median follow-up to data cutoff (Sept 25, 2024): 69.5 months (range, 60.2–86.9).





Podsumowanie

- ✓ Pembrolizumab w leczeniu uzupełniającym nadal wykazuje poprawę DFS i OS w porównaniu z placebo u pacjentów z ccRCC w okresie 5 latach obserwacji.
- ✓ Korzyści utrzymują się w populacji ITT i we wszystkich podgrupach.
DFS HR 0,71, odsetek 5-letni: 60,9% vs 52,2%; OS HR 0,66, odsetek 5-letni: 87,7% vs 82,3%.
- ✓ Nie zgłoszono żadnych nowych poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem w okresie ≥ 3 lat.
- ✓ Pembrolizumab jest jedyną terapią adjuwantową w RCC, która poprawia przeżycie całkowite. Długoterminowe wyniki nadal potwierdzają jego rolę jako standardu leczenia w grupie chorych podwyższonego ryzyka nawrotu.





ABSTRAKT 4521

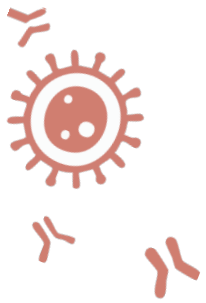
AREN1721, randomizowane badanie fazy 2 oceniające leczenie skojarzone aksytynib + niwolumab vs. monoterapia niwolumabem w leczeniu raka nerki z rearanżacją TFE/tRCC we wszystkich grupach wiekowych; badanie fazy 2 w ramach National Clinical Trials Network (NCTN) NCI.

ASCO, May 31, 2025

James Geller, MD

Nicholas G. Cost, Lindsay A. Renfro, Matthew Zibelman, Ana Molina, Mamta Parikh, Luke Pater, Ian C. Tfirm, Elizabeth A. Mullen, Peter F. Ehrlich, Elisabeth Tracy, John Kalapurakal, Jeffrey S. Dome, James I Geller

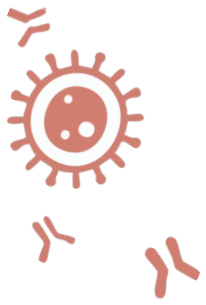




Wprowadzenie

- ✓ tRCC stanowi 1–5% wszystkich przypadków RCC, ale aż 50% przypadków RCC u dzieci
- ✓ tRCC, napędzany jest przez fuzje lub amplifikacje genów TFE3 lub TFEB, często ma agresywny przebieg
- ✓ brak ustalonego standardu leczenia

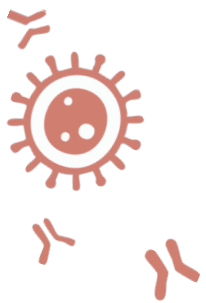




Wyniki

- ✓ Pomimo intensywnych działań rekrutacyjnych, badanie AREN1721 zostało zamknięte po włączeniu 15 pacjentów (13 spełniających kryteria) w latach 2019–2023 z powodu niskiego tempa rekrutacji.
- ✓ Brak nieoczekiwanych toksyczności.





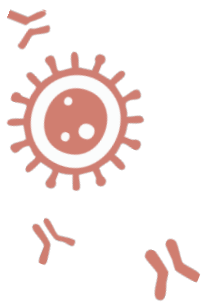
Wyniki

Table: Descriptive Statistics by Arm

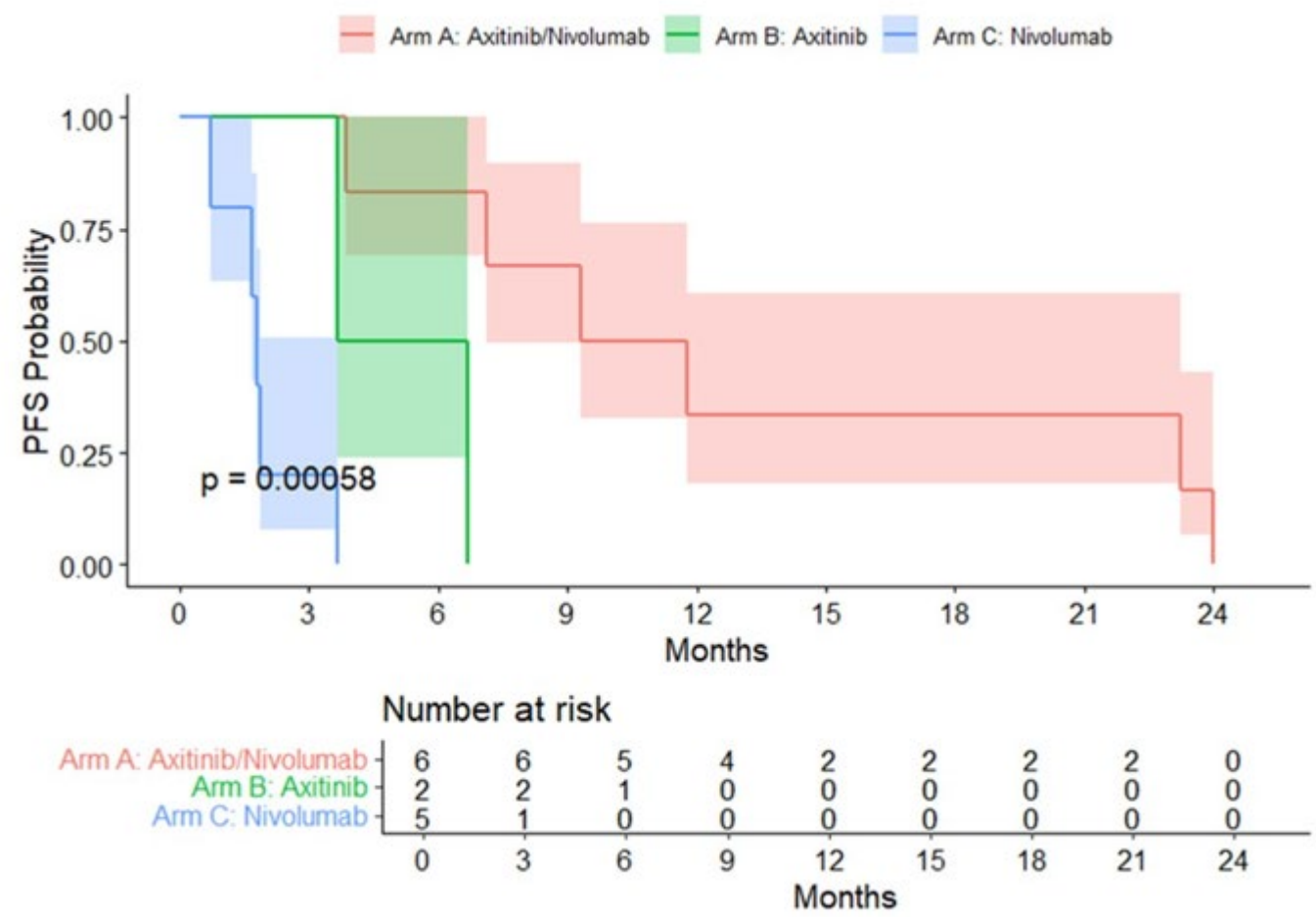
Characteristic	Arm A: Axitinib/Nivolumab N = 6	Arm B: Axitinib N = 2	Arm C: Nivolumab N = 5	Overall N = 13	p-value ¹
Age (Years)					0.715
Mean (SD)	18 (9)	19 (6)	18 (14)	18 (10)	
Median (Q1, Q3)	16 (10, 21)	19 (15, 23)	15 (12, 16)	16 (12, 21)	
Min, Max	9, 32	15, 23	7, 42	7, 42	
Age Category					>0.999
Age < 18	4 (67%)	1 (50%)	4 (80%)	9 (69%)	
Age 18+	2 (33%)	1 (50%)	1 (20%)	4 (31%)	
Prior Anti-VEGF therapy					>0.999
No prior systemic therapy	5 (83%)	2 (100%)	4 (80%)	11 (85%)	
Best Overall Response					0.019
Partial Response	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (15%)	
Stable Disease	4 (67%)	2 (100%)	1 (20%)	7 (54%)	
Progressive Disease	0 (0%)	0 (0%)	4 (80%)	4 (31%)	

¹Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test



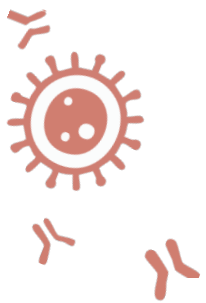


Wyniki –PFS

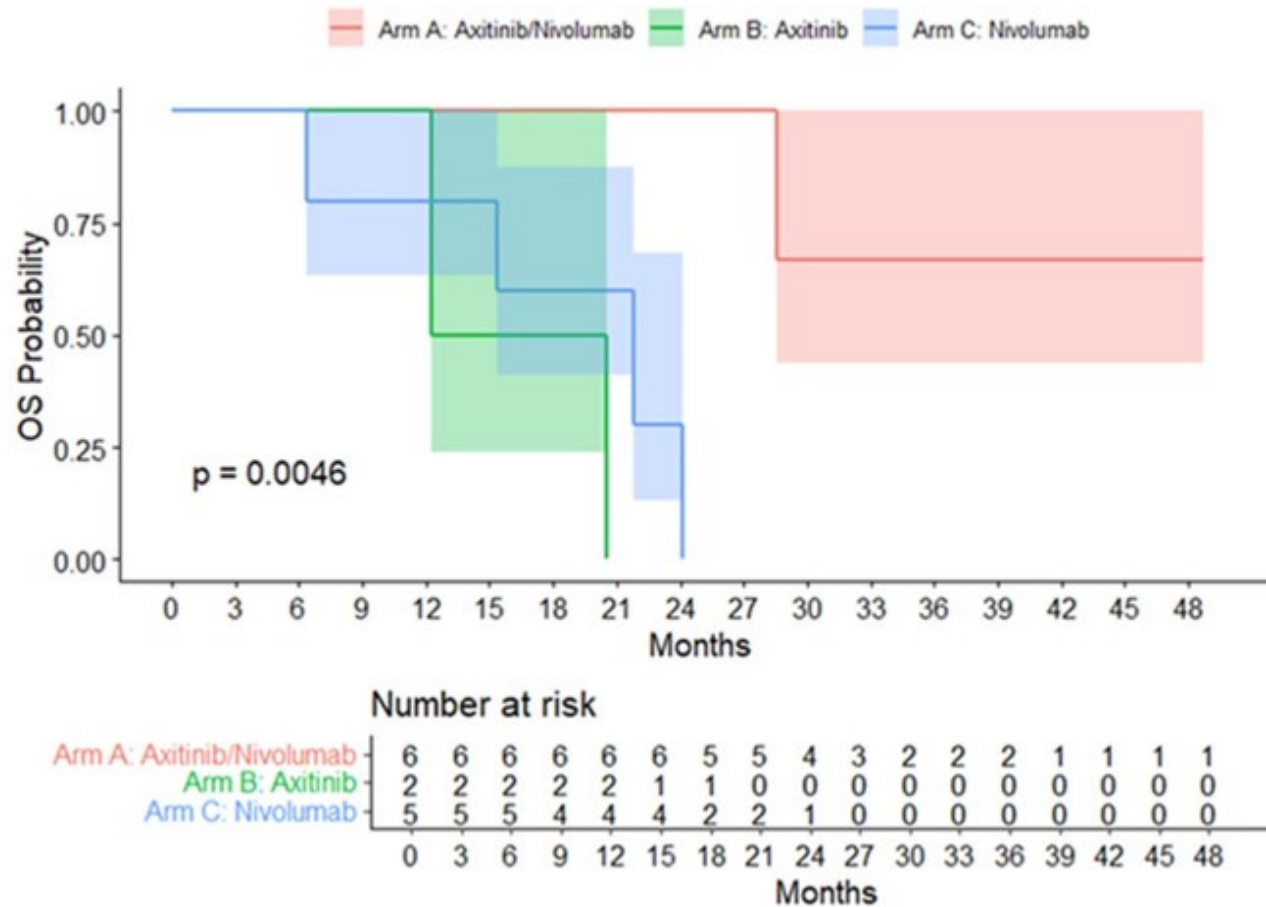


Dodanie aksytynibu do niwolumabu istotnie poprawiło PFS, wydłużając medianę PFS z 1,8 do 10,5 miesiąca.



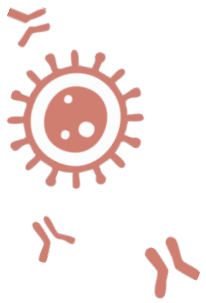


Wyniki - OS



Całkowite przeżycie (OS) również uległo poprawie po dodaniu aktytynibu.





Podsumowanie

- ✓ Terapia skojarzona niwolumab + aksitynib była statystycznie bardziej aktywna niż monoterapia niwolumabem.
- ✓ Czy inhibitory szlaku PD1 przynoszą dodatkowe korzyści w terapii anty-VEGF dla tRCC — pozostaje do ustalenia.
- ✓ Optymalizacja rekrutacji do badań klinicznych jest kluczowa w przypadku tego rzadkiego, ale agresywnego nowotworu.





ABSTRAKT 4505

Niwolumab z ipilimumabem vs sunitynib w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerki: analiza końcowa badania fazy 3 CheckMate 214

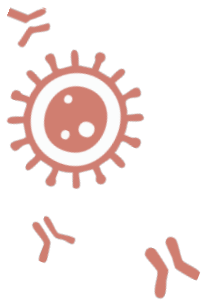
Toni K. Choueiri,¹ Bernard Escudier,² David F. McDermott,³ Mauricio Burotto,⁴ Hans J. Hammers,⁵ Elizabeth R. Plimack,⁶ Camillo Porta,^{7*} Saby George,⁸ Thomas Powles,⁹ Frede Donskov,^{10,11} Michael B. Atkins,¹² Christian K. Kollmannsberger,¹³ Marc-Oliver Grimm,¹⁴ Yoshihiko Tomita,¹⁵ Brian I. Rini,¹⁶ Ruiyun Jiang,¹⁷ Maximiliano van Kooten Losio,¹⁷ Chung-Wei Lee,¹⁷ **Robert J. Motzer**,^{18†} Nizar M. Tannir^{19†}

¹Lank Center for Genitourinary Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, and Harvard Medical School, Boston, MA; ²Gustave Roussy, Villejuif, France; ³Beth Israel Deaconess Medical Center, Dana-Farber/Harvard Cancer Center, Boston, MA; ⁴Bradford Hill Clinical Research Center, Santiago, Chile; ⁵UT Southwestern Kidney Cancer Program, Dallas, TX; ⁶Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA; ⁷University of Pavia, Pavia, Italy; ⁸Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY; ⁹Barts Cancer Institute, Cancer Research UK Experimental Cancer Medicine Centre, Queen Mary University of London, Royal Free National Health Service Trust, London, UK; ¹⁰University Hospital, Aarhus, Denmark; ¹¹Southern Denmark University Hospital, Esbjerg, Denmark; ¹²Georgetown Lombardi Comprehensive Cancer Center, Washington, DC; ¹³British Columbia Cancer Agency, Vancouver, BC, Canada; ¹⁴Jena University Hospital, Jena, Germany; ¹⁵Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan; ¹⁶Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN; ¹⁷Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ; ¹⁸Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; ¹⁹University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

*Camillo Porta is now with the University of Bari 'A. Moro,' Bari, Italy.

†Robert J. Motzer and Nizar M. Tannir are co-senior authors.





Wprowadzenie

- ✓ NIVO+IPI jest zatwierdzony jako leczenie pierwszej linii pacjentów z aRCC o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wg IMDC, na podstawie wyników pierwotnej analizy (mediana obserwacji: 25 miesięcy) z badania fazy 3 CheckMate 214¹⁻³

OS: mediana nieosiągnięta vs 26,0 miesiąca; HR (99,8% CI): 0,63 (0,44–0,89); $P < 0,001$
ORR wg IRRC: 42% vs 27%; $P < 0,001$

- ✓ Ostateczne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa badania CheckMate 214 po ponad 9 latach obserwacji (mediana 9,3 roku; 111 miesięcy)

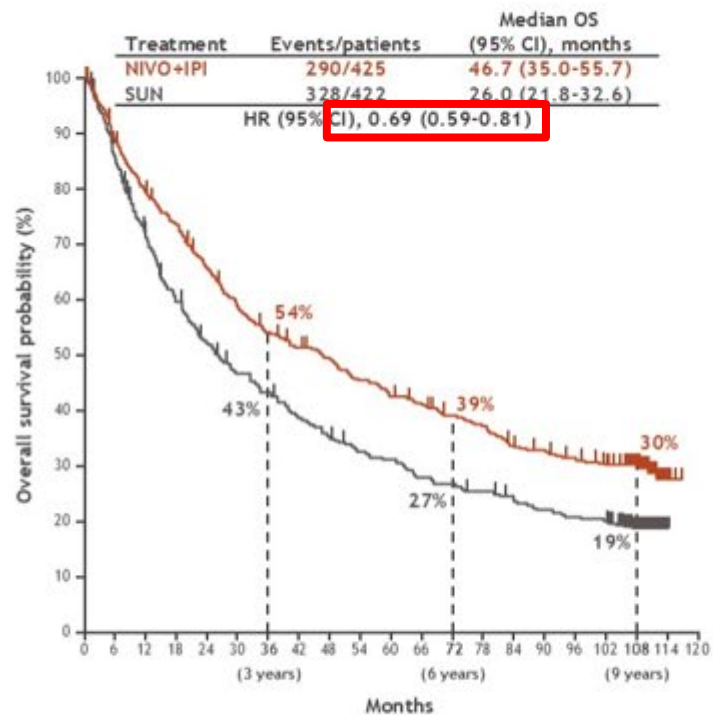
1. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2018; 378:1277–1290. 2. OPDIVO (nivolumab) [package insert]. Princeton, NJ: Bristol Myers Squibb; 2025. 3. YERVOY (ipilimumab) [package insert]. Princeton, NJ: Bristol Myers Squibb; 2025.



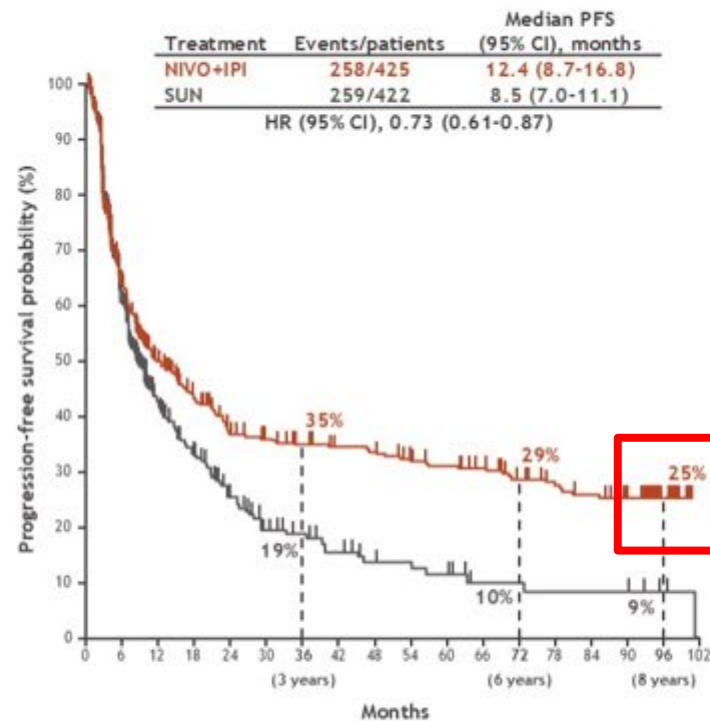


OS, PFS i DOR w grupie o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wg IMDC

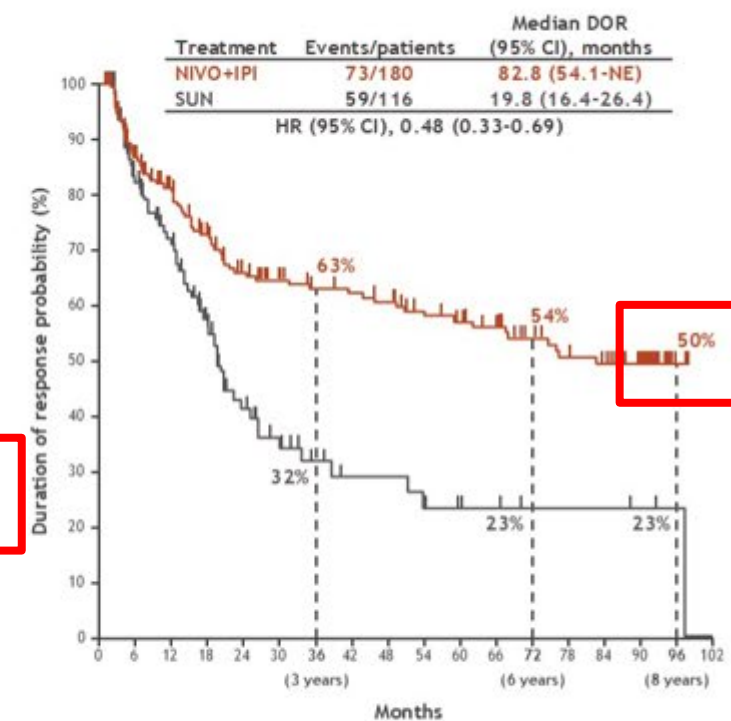
OS



PFS per IRRC^a



DOR per IRRC^{a,b}



No. at risk

NIVO+IPI	425	377	336	309	273	244	223	210	200	184	172	165	153	146	131	126	119	111	70	7	0
SUN	422	358	296	243	210	187	173	154	140	128	121	109	105	97	90	83	78	76	45	2	0

No. at risk

NIVO+IPI	425	237	168	135	107	100	90	84	82	74	70	65	56	50	46	38	11	0	0	0	0
SUN	422	194	110	77	50	33	26	19	14	13	11	6	6	5	5	5	2	0	0	0	0

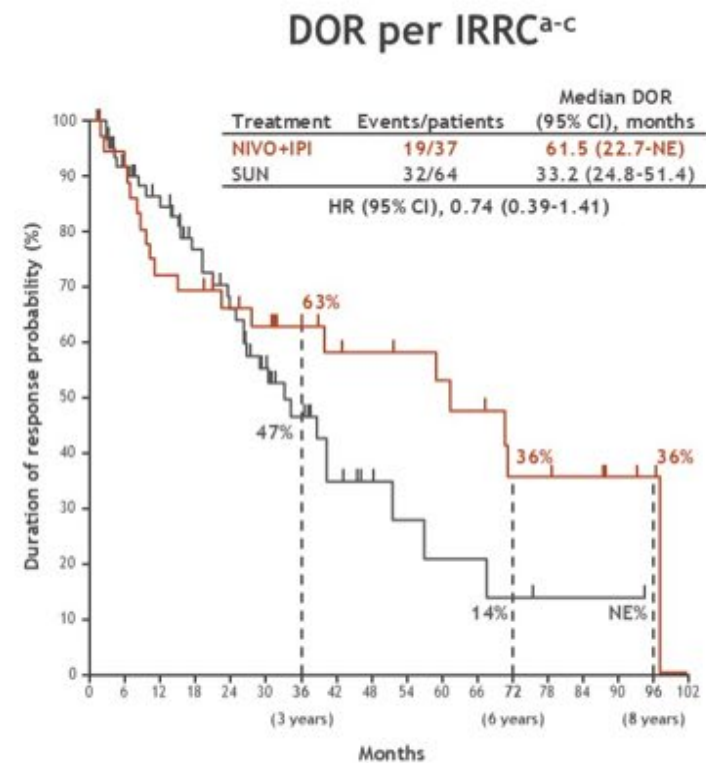
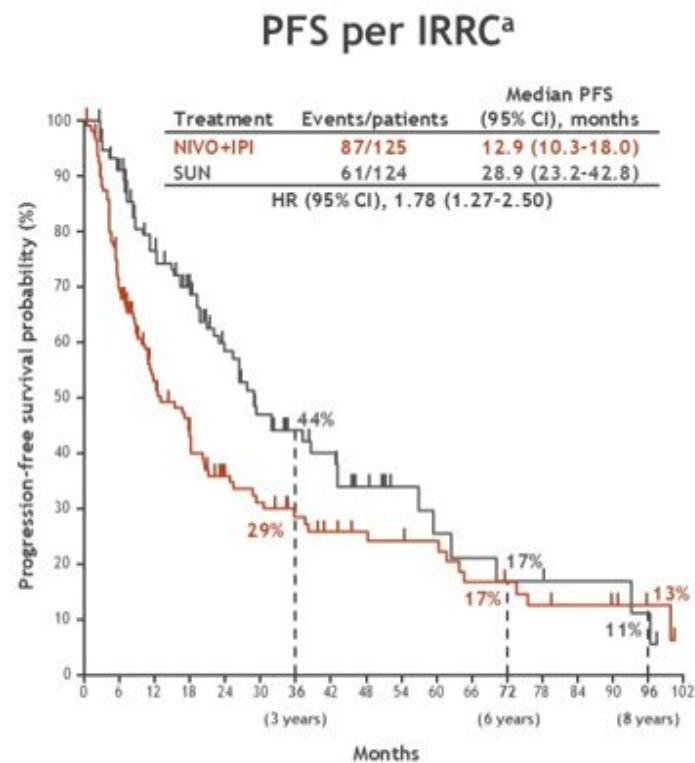
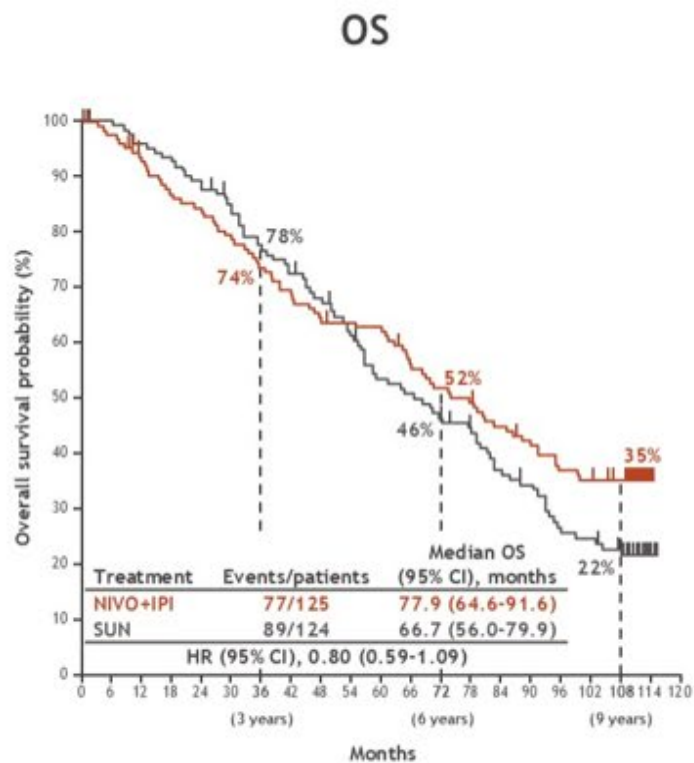
No. at risk

NIVO+IPI	180	147	127	109	94	87	79	77	74	67	63	59	50	45	42	28	2	0	0	0	0
SUN	116	78	61	42	26	19	13	10	10	7	6	5	3	3	3	2	1	0	0	0	0

Przy medianie obserwacji przekraczającej 9 lat utrzymano długoterminowe korzyści z NIVO+IPI w porównaniu z SUN, w tym poprawę OS i PFS oraz czasu trwania odpowiedzi



OS, PFS i DOR w grupie korzystnego rokowania wg IMDC



No. at risk

NIVO+IPI 125 121 113 105 102 96 89 84 78 76 75 66 61 58 52 48 42 40 35 4 0

SUN 124 121 116 113 107 101 92 86 80 71 61 58 52 48 40 36 28 26 21 5 0

No. at risk

NIVO+IPI 125 82 55 41 30 26 21 17 15 14 13 9 8 6 5 4 2 0

SUN 124 99 74 58 42 32 23 20 13 8 6 5 4 4 3 3 2 0

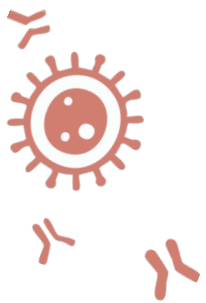
No. at risk

NIVO+IPI 37 33 26 25 21 19 16 13 12 11 10 9 6 6 5 3 2 0

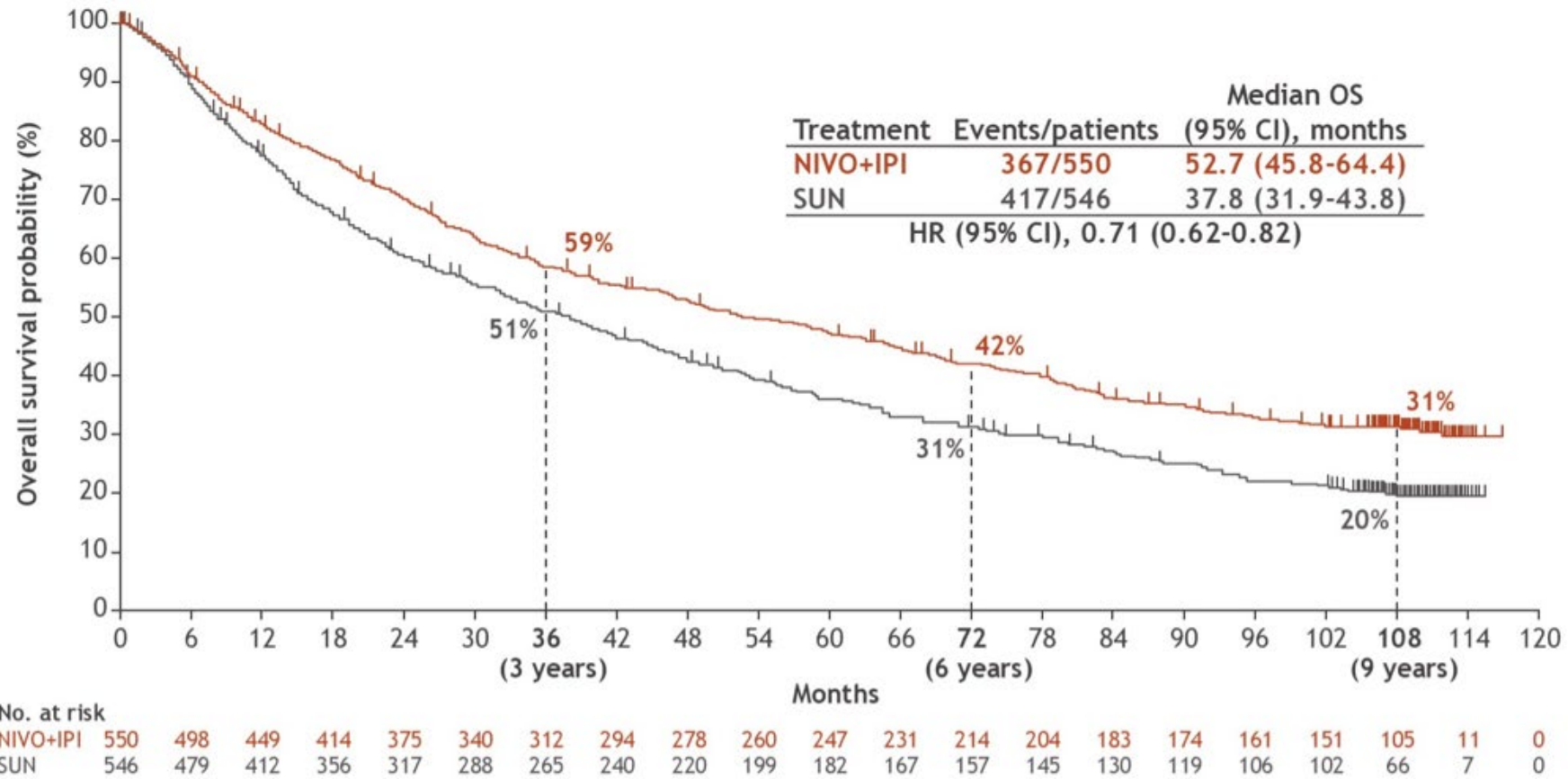
SUN 64 53 46 37 31 23 15 9 6 4 3 3 2 1 1 1 0 0

Długoterminowe wyniki OS u pacjentów z korzystnym rokowaniem wg IMDC wykazywały tendencję na korzyść NIVO+IPI w porównaniu z SUN, z dłuższym czasem trwania odpowiedzi.



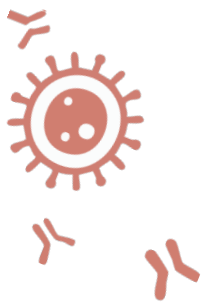


OS, populacja ITT

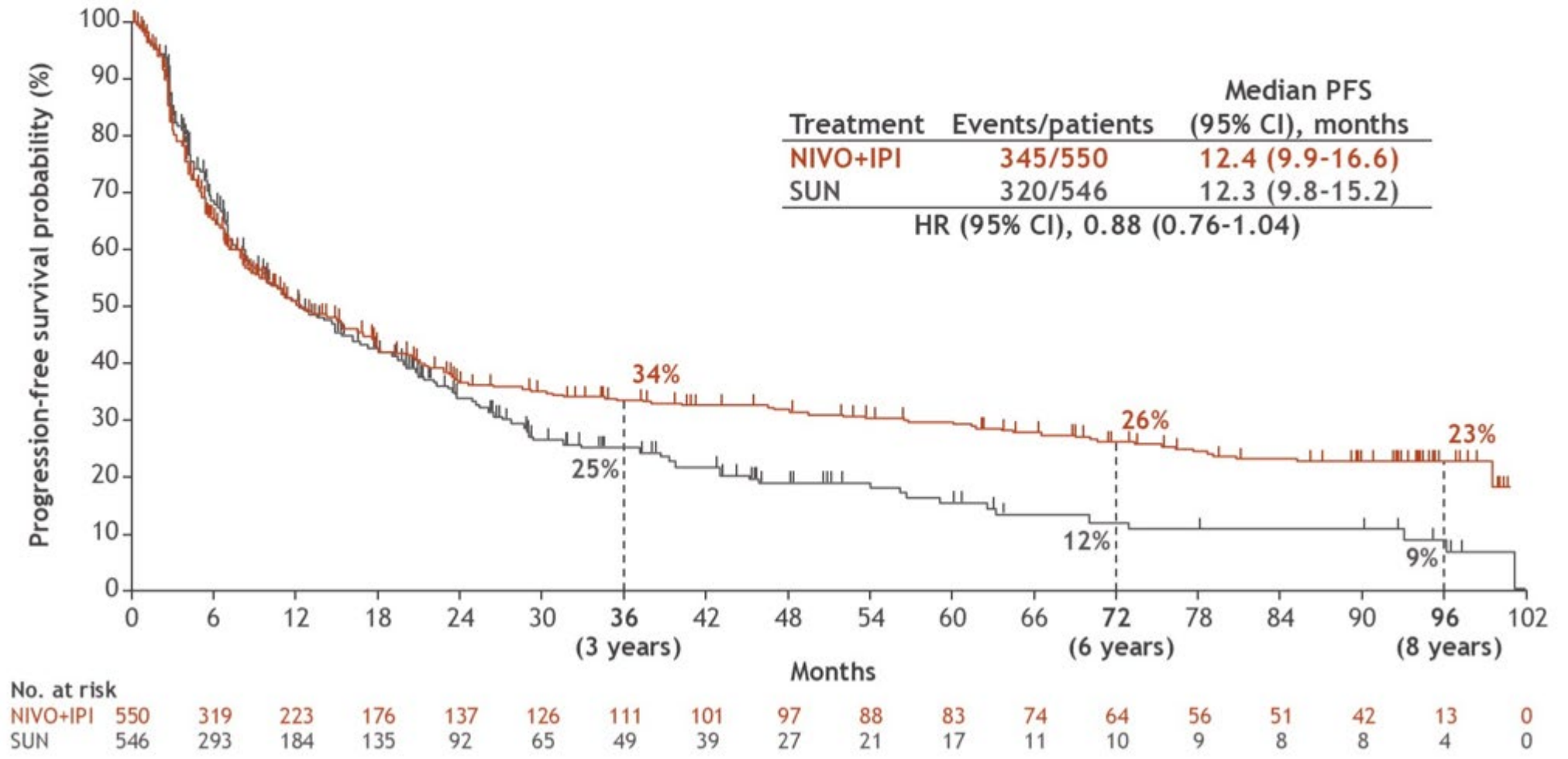


- The HR for OS has remained stable and in favor of NIVO+IPI vs SUN over > 9 years of median follow-up in the ITT population^{1,2}





PFS, populacja ITT



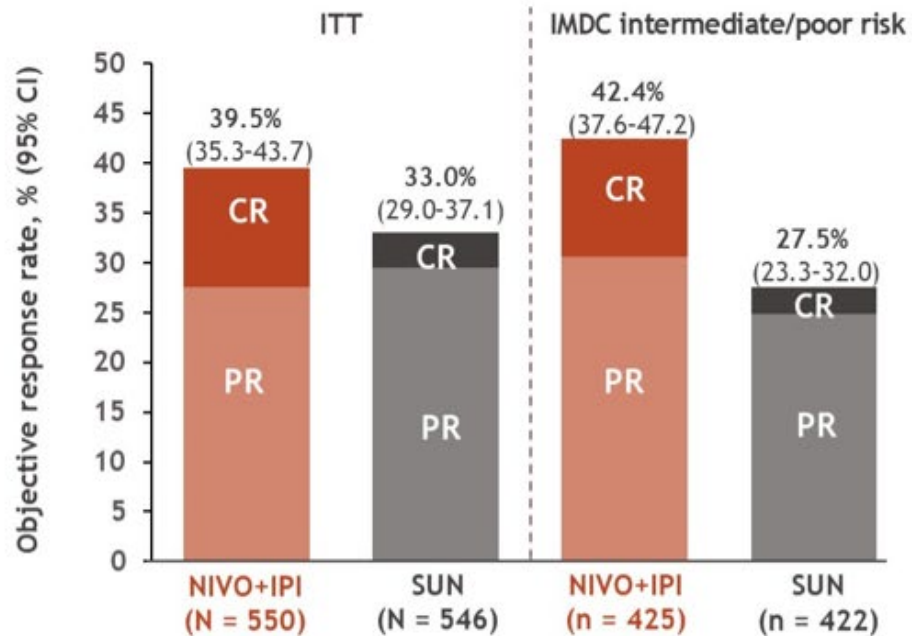
Różnica w PFS między grupami leczenia utrzymuje się stale na korzyść schematu NIVO+IPI w porównaniu z SUN, od 24 miesiąca



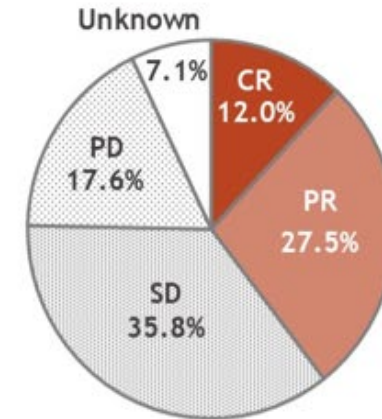


ORR w ITT populacji w grupie pośredniej/niekorzystnej

ORR per IRRC



BOR per IRRC with NIVO+IPI in ITT patients^{a-e}

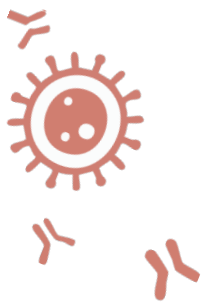


	ITT population NIVO+IPI N = 550	IMDC intermediate/poor risk NIVO+IPI N = 425
Ongoing response, % n/N ^f	58% 125/217	59% 107/180
Ongoing CR, % n/N ^g	80% 53/66	84% 42/50

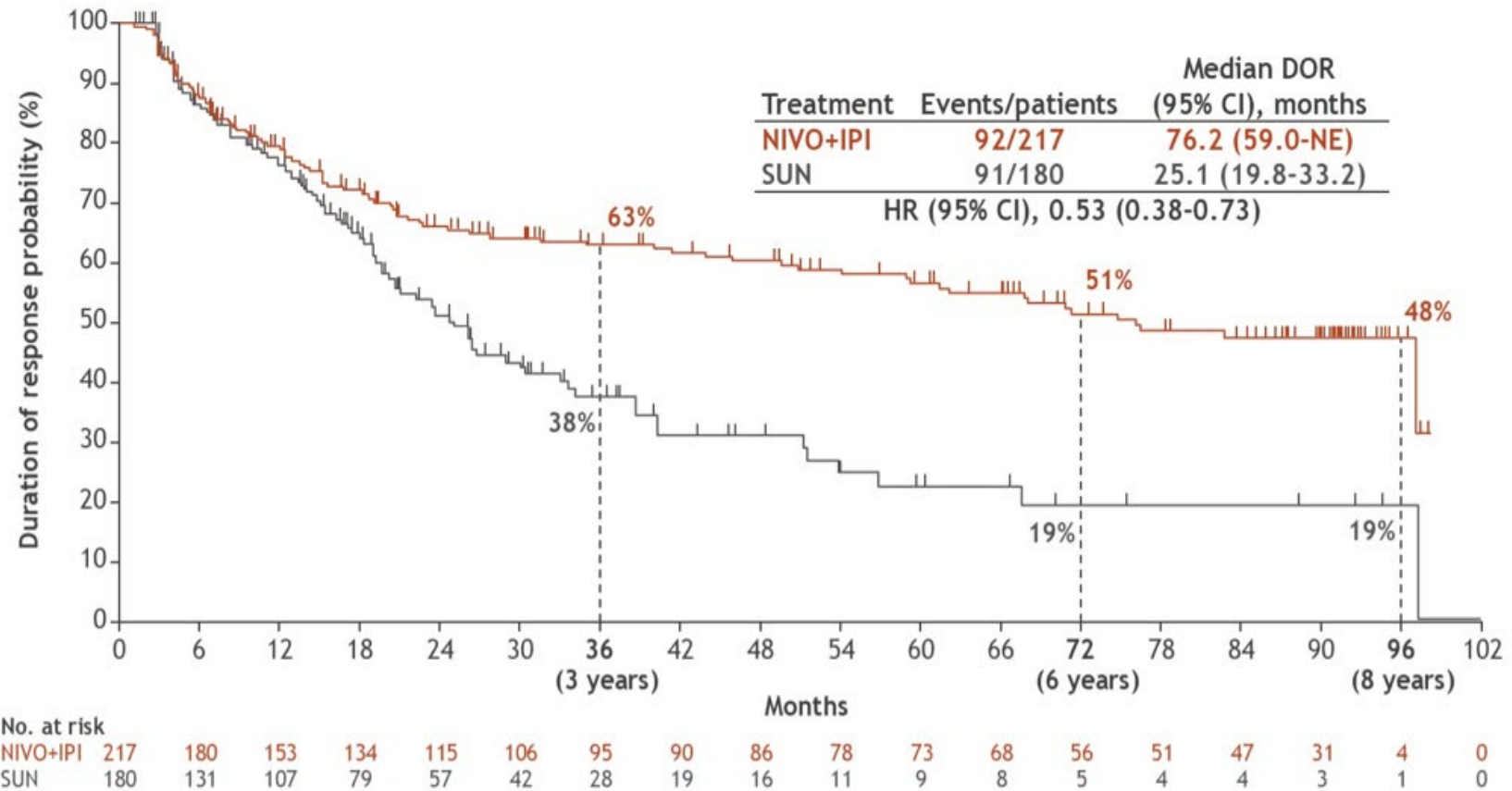
- ORR remained higher with NIVO+IPI over SUN in both the ITT population and in patients with IMDC intermediate/poor risk, with NIVO+IPI achieving more complete responses

Objective response per RECIST v1.1. Percentages may not total 100% due to rounding. ^aBOR was based on confirmed objective response per IRRC over the course of study. ^bNo. of ITT patients with BOR in NIVO+IPI arm (N = 550): CR, n = 66; PR, n = 151; SD, n = 197; PD, n = 97; unknown, n = 39. ^cNo. of ITT patients with BOR in SUN arm (N = 546): CR, 19 (3.5%); PR, 161 (29.5%); SD, 230 (42.1%); PD, 77 (14.1%); unknown, 59 (10.8%). ^dNo. of intermediate/poor-risk patients with BOR in the NIVO+IPI arm (N = 425): CR, 50 (11.8%); PR, 130 (30.6%); SD, 130 (30.6%); PD, 82 (19.3%); unknown, 33 (7.7%). ^eNo. of intermediate/poor-risk patients with BOR per IRRC in the SUN arm (N = 422): CR, 11 (2.6%); PR, 105 (24.9%); SD, 186 (44.1%); PD, 71 (16.8%); unknown, 49 (11.6%). ^fNo. of patients with ongoing response in the SUN arm: ITT, n/N = 89/180 (49%); intermediate/poor risk, n/N = 57/116 (49%). ^gNo. of patients with ongoing CR in the SUN arm: ITT, n/N = 16/19 (84%); intermediate/poor risk, n/N = 9/11 (82%).





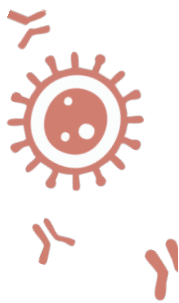
DOR w populacji ITT



- NIVO+IPI demonstrated a long-term DOR advantage compared with SUN in the ITT population

Analyses per IRRC. Stratified Cox proportional hazards model used for HR. ^aIn patients with a confirmed objective response. ^b96-month probabilities reported due to small numbers of patients at risk at 108 months.





Toksyczność leczenia w grupie NIVO+IPI

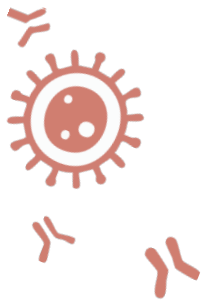
Event, % ^a	NIVO+IPI (n = 547)	
	Any grade	Grade 3-4
Diarrhea	44	6
Rash	29	2
Hypothyroidism ^b	20	< 1
ALT increased	15	7
AST increased	15	5
Increased blood creatinine	15	< 1
Hyperthyroidism ^b	12	< 1
Maculo-papular rash	11	2
Adrenal insufficiency ^b	7	3
Pneumonitis	7	2
Acute kidney injury	6	2
Hypophysitis ^b	4	3
Colitis	4	3
Increased blood bilirubin	4	< 1
Thyroiditis ^b	3	< 1

- Overall, 31% of 547 NIVO+IPI treated patients received corticosteroids^c to manage any-grade IMAEs; 21% and 11% received corticosteroids^c continuously for ≥ 14 days and ≥ 30 days, respectively
- Comparable overall rates of treatment-related AEs occurred with NIVO+IPI vs SUN (94% vs 98%); however, fewer grade ≥ 3 events were reported with NIVO+IPI (49% vs 64%)^d
- No new deaths due to study drug toxicity occurred since the previous follow-up^{1,e}

^aIncludes any-grade IMAEs occurring in $\geq 3\%$ of NIVO+IPI treated patients and defined as events occurring within 100 days of the last dose of study drug, regardless of causality, treated with immunomodulating medication, with no clear alternate etiology (based on investigator assessment) or had an immune-mediated component. ^bEndocrine IMAE. ^cCorticosteroids at high dose defined as ≥ 40 mg of prednisone daily or equivalent. ^dIncludes events reported in all treated patients between first dose and 30 days after the last dose of study drug. ^eDeaths due to study drug toxicity over the course of the study occurred in 8 patients in the NIVO+IPI arm and 5 patients in the SUN arm (1 death assigned to the SUN arm occurred in a patient after crossover from SUN to NIVO+IPI).

1. Tannir NM, et al. *Ann Oncol* 2024;35:1026-1038.





Podsumowanie

- ✓ CheckMate 214 to badanie z najdłuższym dotychczas okresem obserwacji spośród wszystkich terapii skojarzonych w pierwszej linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki.
- ✓ NIVO+IPI nadal wykazuje poprawę przeżycia z długim czasem trwania odpowiedzi w porównaniu z SUN w całej badanej populacji pacjentów
- ✓ Bezpieczeństwo i tolerancja przy długoterminowej obserwacji były akceptowalne i zgodne z wcześniejszymi analizami.
- ✓ Wyniki te nadal potwierdzają skuteczność stosowania schematu NIVO+IPI jako standardu opieki dla pacjentów z wcześniej nieleczonym aRCC.





ABSTRAKT 4507

Belzutifan — inhibitor HIF-2 α w leczeniu nowotworów związanych z chorobą von Hippel-Lindau: 5-letnia obserwacja w badaniu fazy 2 LITESPARK-004

Vivek Narayan¹; Eric Jonasch²; Othon Iliopoulos³; Benjamin L. Maughan⁴; Stephane Oudard⁵; Tobias Else⁶; Jodi K. Maranchie⁷; Ane B. Iversen⁸; Kathryn E. Beckermann⁹; Jerry Cornell¹⁰; Rodolfo F. Perini¹⁰; Yanfang Liu¹⁰; W. Marston Linehan¹¹; Ramaprasad Srinivasan¹¹

¹University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; ²The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ³Massachusetts General Hospital Cancer Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁴University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; ⁵Georges Pompidou European Hospital, University of Paris, Paris, France; ⁶University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ⁷University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; ⁸Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ⁹Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; ¹⁰Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA; ¹¹Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA





Wstęp

- ✓ Belzutifan jest zatwierdzony do leczenia nowotworów związanych z chorobą von Hippel-Lindau (VHL) — raka nerki (RCC), naczyniaka zarodkowego ośrodkowego układu nerwowego (CNS hemangioblastoma) oraz neuroendokrynnych guzów trzustki (pNET).
- ✓ Ostatnia analiza badania LITESPARK-004 (minimalny okres obserwacji wynoszący 4 lata) wykazała:
 - ORR (odsetek odpowiedzi obiektywnych): 67% dla RCC,
 - 48% dla naczyniaka zarodkowego OUN,
 - 91% dla pNET.Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta dla żadnego z tych trzech typów nowotworów.
- ✓ **Zaktualizowane wyniki z pięcioletniej obserwacji.**



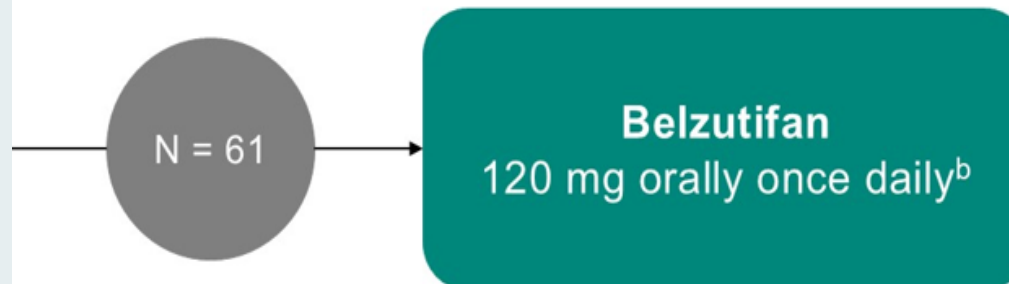
Schemat badania LITESPARK-004

Kluczowe kryteria kwalifikacji:

- Choroba von Hippel-Lindau (VHL), potwierdzona mutacja germinalna w genie VHL
- ≥ 1 mierzalny guz RCC (rak nerki)
- Brak guza RCC lub innego guza VHL, który wymaga natychmiastowej operacji
- Brak wcześniejszego ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego
- Brak choroby przerzutowej
- Stan sprawności według ECOG: 0 lub 1

Tumor Assessments

- At screening and every 12 weeks for a minimum of 3 years, then every 24 weeks thereafter

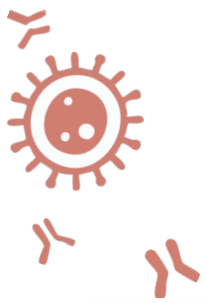


End Points

- Primary: ORR in VHL disease–associated RCC per RECIST v1.1 by IRC
- Secondary: ORR in other VHL disease–associated neoplasms; DOR; TTR per RECIST v1.1 by IRC; and safety

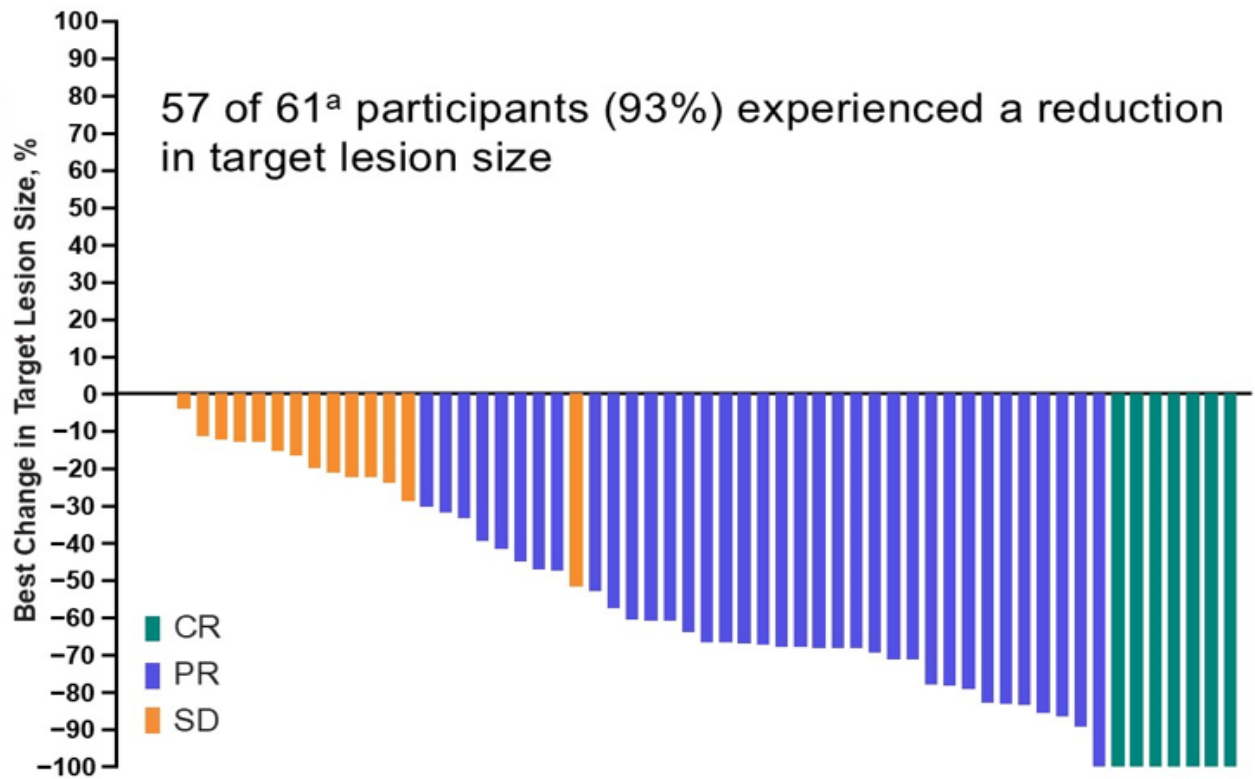
^aParticipants could have an RCC tumor of >3 cm if it did not necessitate immediate surgery. ^bStudy treatment continued until unacceptable toxicity, disease progression, or participant withdrawal. In the event of a mixed response (ie, continuing radiographic response in RCC lesions but progression or surgical requirement for a non-RCC lesion), study treatment can be continued if participant is tolerating the study drug and no alternative treatments are available for participant's progressive VHL-associated non-RCC lesions.





Pierwszorzędowy punkt końcowy – ORR w RCC (wg kryteriów RECIST):

	RCC N = 61
ORR, % (95% CI)	70 (57-81)
Best response n (%)	
CR	7 (11)
PR	36 (59)
SD	17 (28)
PD	0
NE ^a	1 (2)

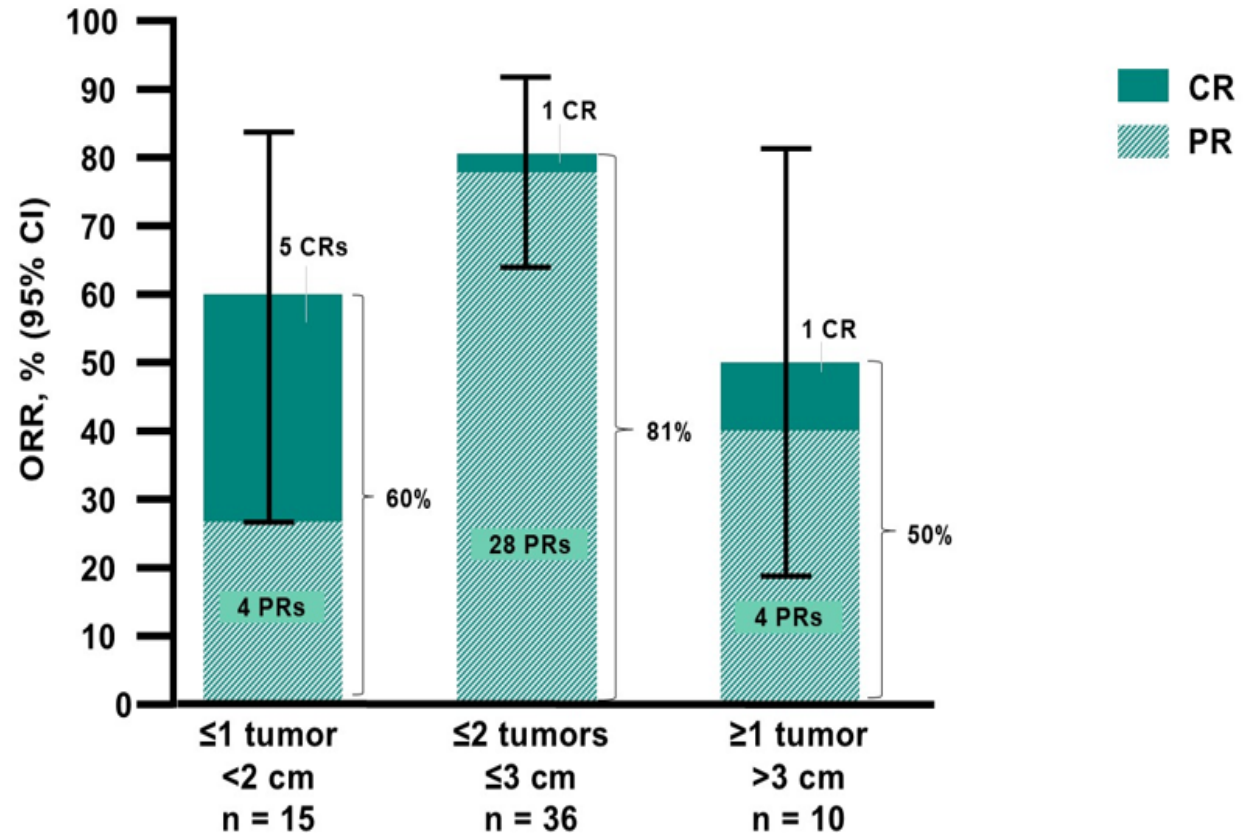


^a1 participant discontinued the study before the first postbaseline tumor assessment. Data cutoff date: April 1, 2024.



ORR w zależności od liczby i wielkości guzów RCC według RECIST v1.1 oceniany przez IRC

- ✓ największy odsetek całkowitych odpowiedzi dotyczył pacjentów z pojedynczym małym guzem,
- ✓ jednak ogólny odsetek odpowiedzi był porównywalny niezależnie od liczby i wielkości zmian RCC.

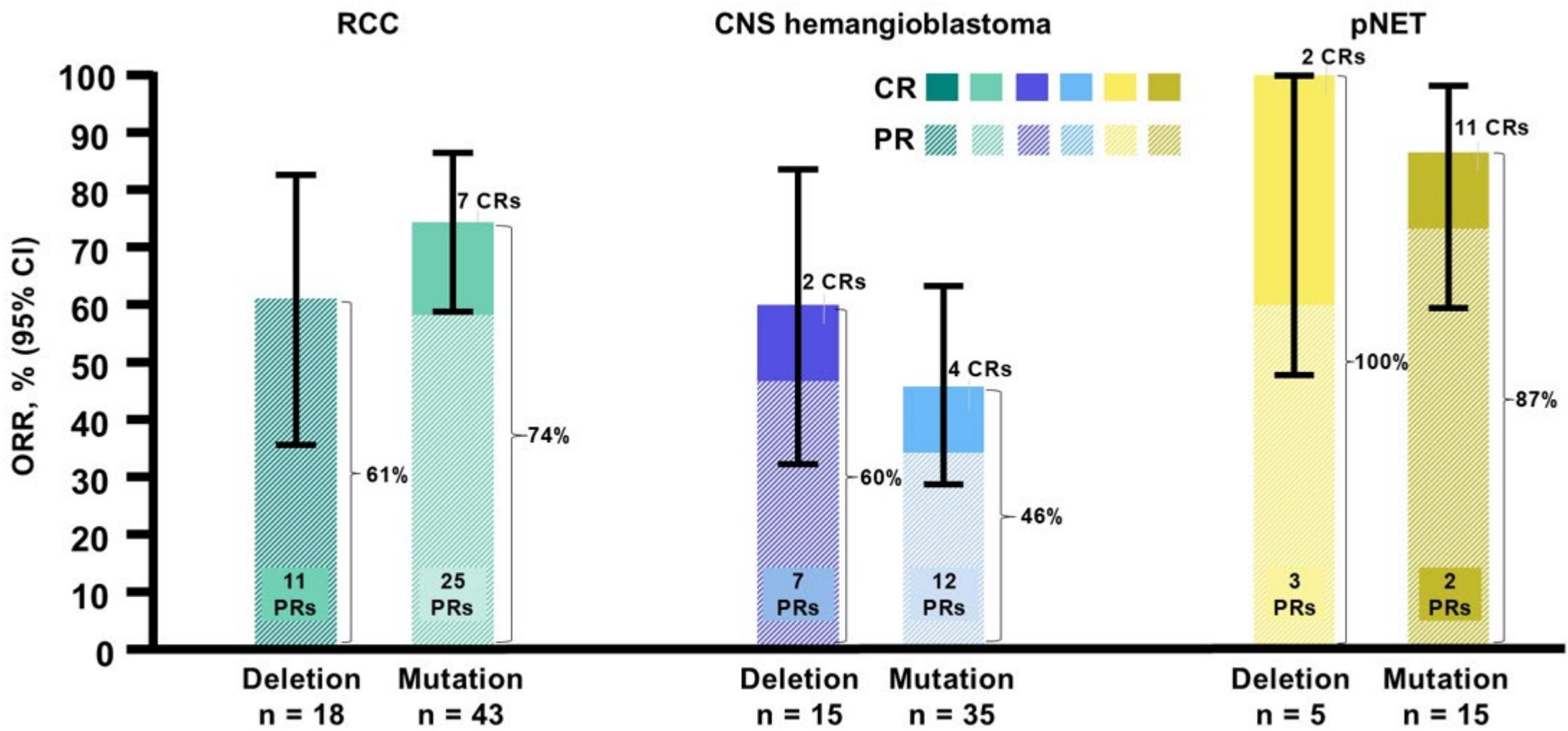


Data cutoff date: April 1, 2024.



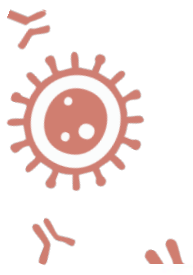


ORR według podgrup VHL według RECIST v1.1 oceniany przez IRC



Data cutoff date: April 1, 2024



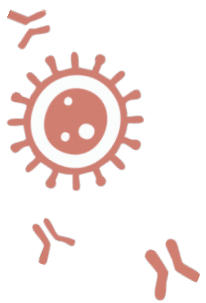


Toksyczność leczenia

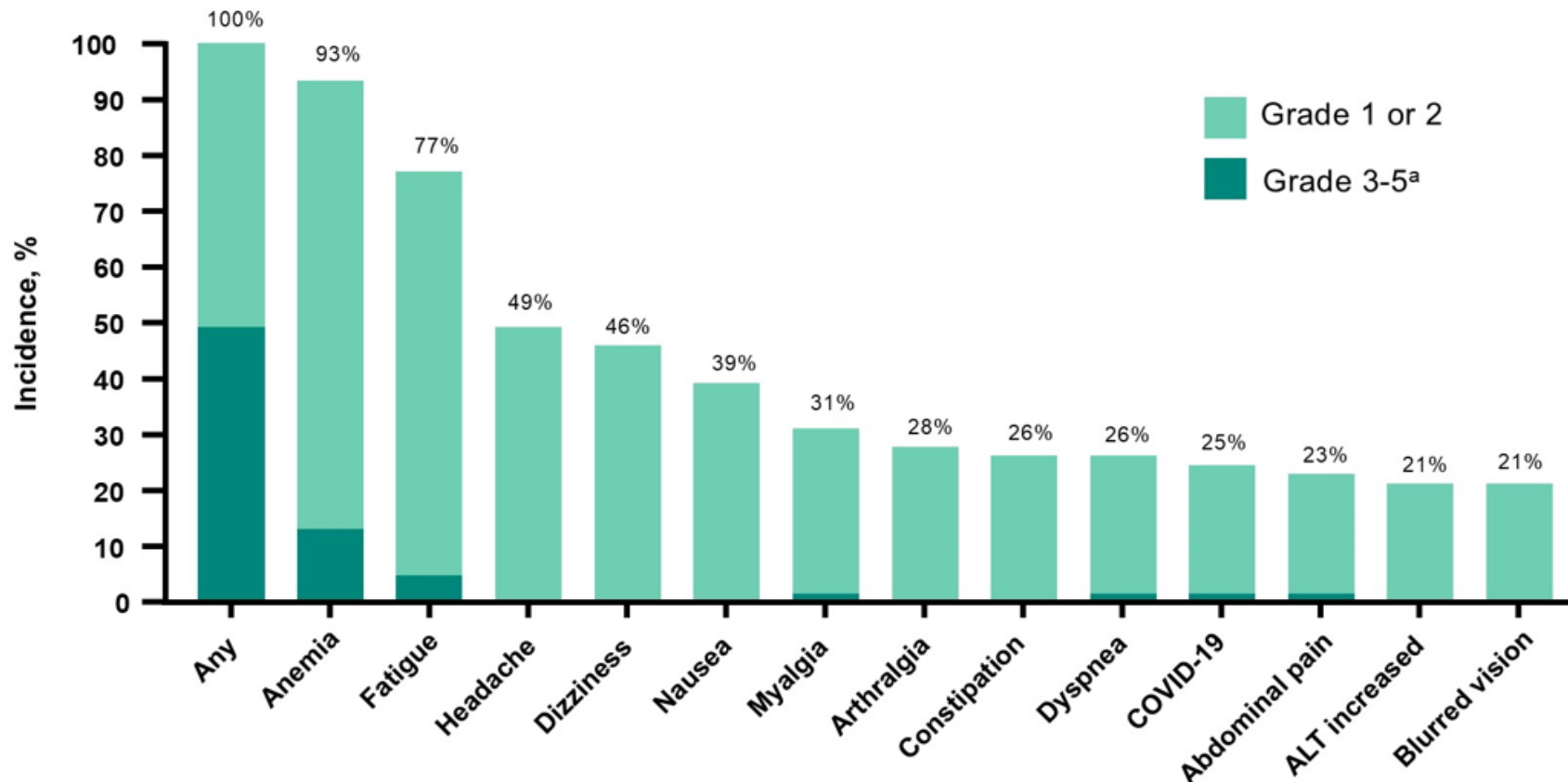
	Belzutifan N = 61
All-cause AEs	
Any grade	61 (100)
Grade 3-5	30 (49)
Serious	20 (33)
Resulted in dose reduction	14 (23)
Resulted in treatment interruption	32 (52)
Resulted in treatment discontinuation	4 (7)
Resulted in death	2 (3) ^a
Treatment-related AEs	
Any grade	61 (100)
Grade 3	11 (18)
Serious	4 (7)
Resulted in dose reduction	11 (18)
Resulted in treatment interruption	15 (25)
Resulted in treatment discontinuation	2 (3) ^b
Resulted in death	0

All values are n (%). ^aDeath by suicide, acute fentanyl toxicity. ^bGrade 1 dizziness, grade 2 intracranial hemorrhage. Data cutoff date: April 1, 2024.



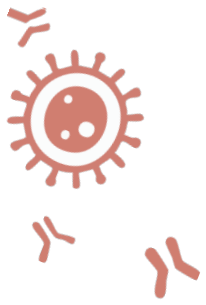


Najczęstsze zdarzenia niepożądane ($\geq 20\%$ uczestników)



^aGrade 4 embolism (n = 1), retinal detachment (n = 1), and retinal vein occlusion (n = 1) occurred. Grade 5 death by suicide (n = 1) and grade 5 acute fentanyl toxicity (n = 1) occurred. Data cutoff date: April 1, 2024.





Podsumowanie

- ✓ Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 61,8 miesiąca belzutifan nadal wykazuje klinicznie istotną skuteczność i trwałą odpowiedź
 - ORR wynosił 70% w RCC, 50% w naczyniaku zarodkowym OUN, 90% w pNET
 - Wszyscy z 14 uczestników z naczyniakiem zarodkowym siatkówki wykazali poprawę
- ✓ Wyniki sugerują, że belzutifan może opóźnić czas do zabiegu operacyjnego
- ✓ Nie zaobserwowano nowych sygnałów bezpieczeństwa przy dłuższej obserwacji.
- ✓ Belzutifan **jest jedyną** zatwierdzoną terapią dla pacjentów z RCC, pNET lub naczyniakiem zarodkowym OUN związanym z chorobą VHL, które nie wymagają natychmiastowej operacji.





Rak pęcherza moczowego

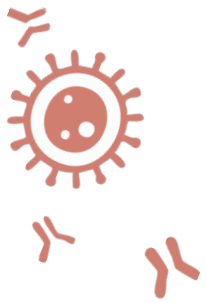
ABSTRACT 4518

Pierwsze wyniki badania SURE-02: Badanie fazy 2, neoadjuwant sacituzumab govitecan plus pembrolizumab, a następnie leczenie oszczędzające pęcherz moczowy (dostosowanym do odpowiedzi) oraz leczenie adjuwantowe pembrolizumabem, u pacjentów z naciekającą mięśniówką rakiem pęcherza moczowego (MIBC)

Andrea Necchi,^{1,2} Joep J. de Jong,³ James A. Proudfoot,⁴ Giuseppe Basile,⁵ Brigida A. Maiorano,¹ Antonio Cigliola,¹ Valentina Tateo,¹ Chiara Mercinelli,¹ Elai Davicioni,⁴ Marco Moschini,⁵ Giorgio Brembilla,⁶ Maurizio Colecchia,^{2,7} Francesco De Cobelli,^{2,6} Alberto Briganti,^{2,5} Jeffrey S. Ross,^{8,9} Dean Pavlick,⁸ Francesco Montorsi^{2,5}

¹Department of Medical Oncology, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy; ²Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy; ³Department of Urology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands; ⁴Veracyte, Inc., South San Francisco, CA, USA; ⁵Department of Urology, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy; ⁶Department of Radiology, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy; ⁷Department of Pathology, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy; ⁸Foundation Medicine, Inc., Cambridge, MA, USA; ⁹SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, USA

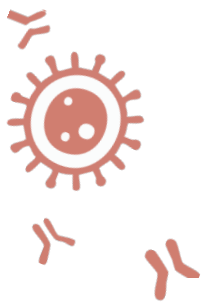




Wprowadzenie

- Rokowanie pacjentów z MIBC, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii opartej na cisplatynie, pozostaje niekorzystne. Dla tych pacjentów standardem postępowania (SoC) jest radykalna cystektomia lub chemioradioterapia.
- Badanie SURE-02 zostało zaprojektowane w celu umożliwienia zachowania pęcherza w zależności od odpowiedzi na leczenie.



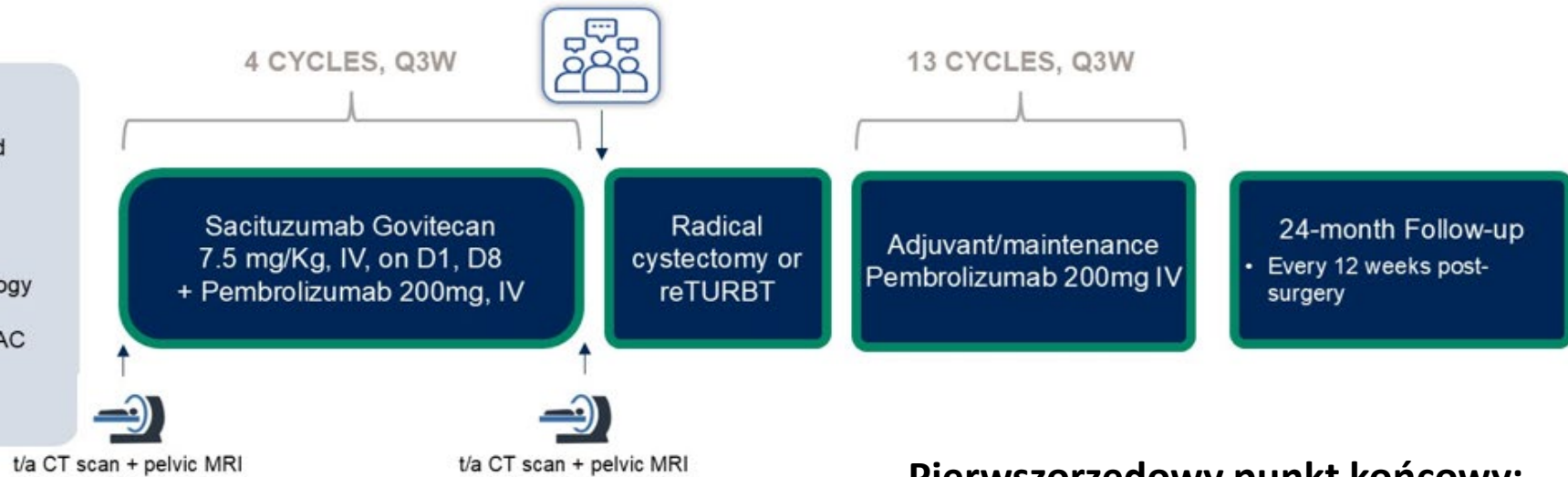


Schemat badania

NCT05535218

Population:

- Aged ≥18 years
- Histologically confirmed cT2-T3b N0M0 MIBC (absence of nodal or metastatic disease at screening)
- Predominant UC histology
- ECOG PS of 0-1
- Ineligible or refusing NAC
- Ineligible or refusing chemoRT
- Scheduled for RC



Primary endpoint:

- Clinical CR rate (imaging CR + ypT0Nx)

Secondary endpoints:

- Efficacy: any downstaging rate, EFS^a, MFS, BI-EFS^b, OS, after neoadjuvant treatment
- Safety (CTCAE v.5.0)

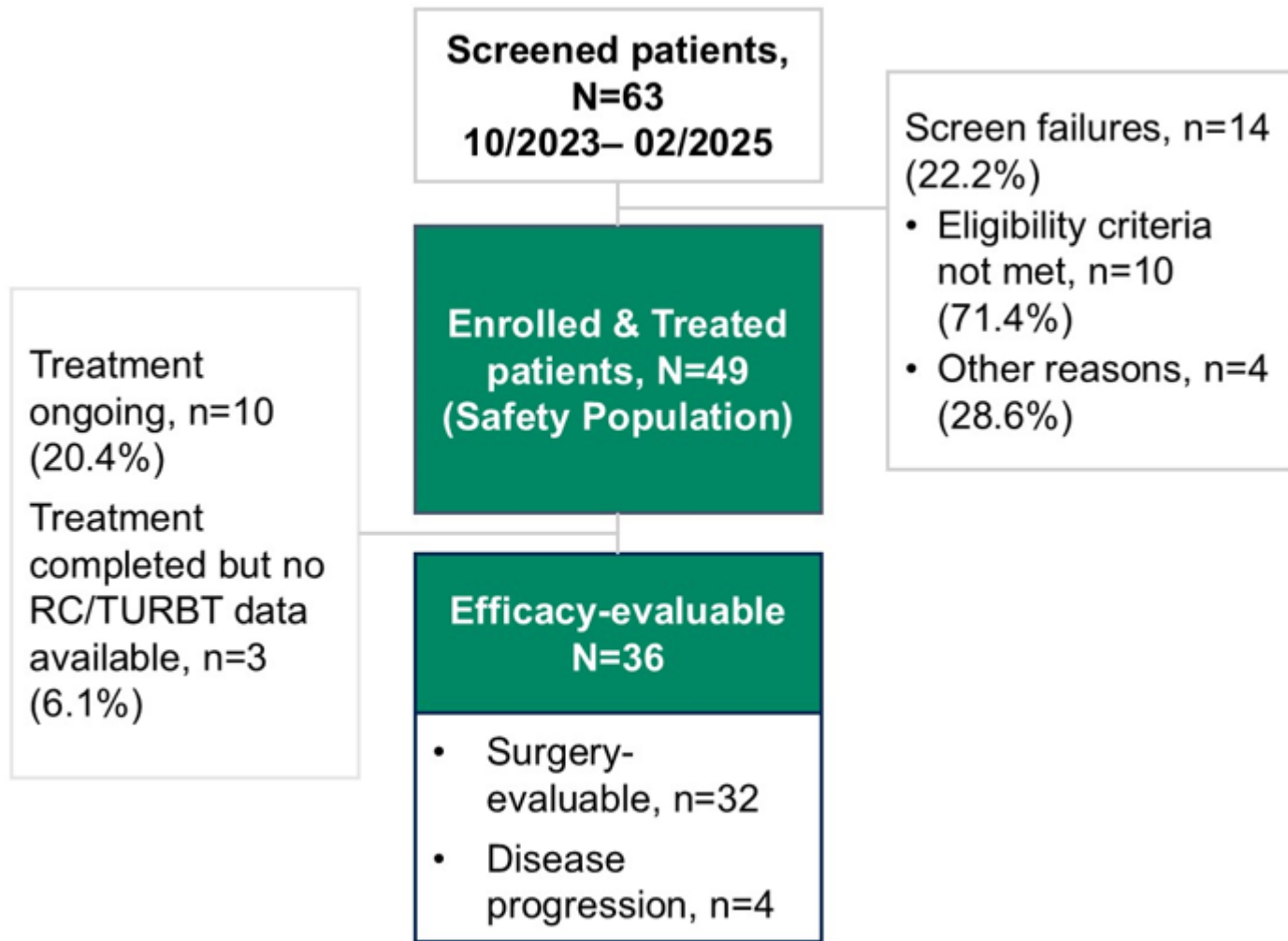
Exploratory endpoints

- Biomarkers of response
- Changes in biomarker expression
- Microbiome data in urine and feces

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

Odsetek klinicznych całkowitych odpowiedzi — potwierdzony w badaniach obrazowych i ujemny wynik biopsji.





Characteristic	SGP (N=36)
Age, median (IQR), y	64 (61-71)
Female gender, n (%)	8 (22.2)
White Race, n (%)	36 (100)
Nicotine use history, n (%)	
Current	13 (36.1)
Former	17 (47.2)
Never	6 (16.7)
NAC, n (%)	
Ineligible	13 (36.1)
Refusing	23 (63.9)
ChemoRT, n (%)	
Ineligible	7 (19.4)
Refusing	29 (80.6)
Hydronephrosis	6 (16.7)
Residual disease (visibly incomplete TURBT), n (%)	26 (72.2)
Tumor stage, n (%)	
cT2N0	25 (69.4)
cT3a-bN0	11 (30.6)
UC with variant histology, n (%)	14 (38.9)
Prior intravesical therapy, n (%)	4 (11.1)
UGT1A1*28 polymorphisms, n (%)	
Heterozygous	18 (50)
Homozygous	3 (8.3)

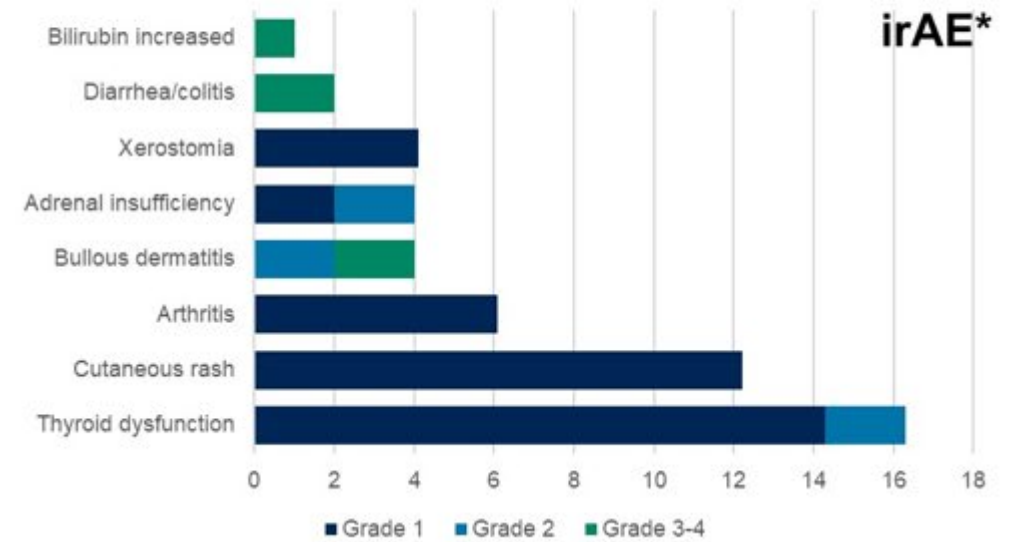
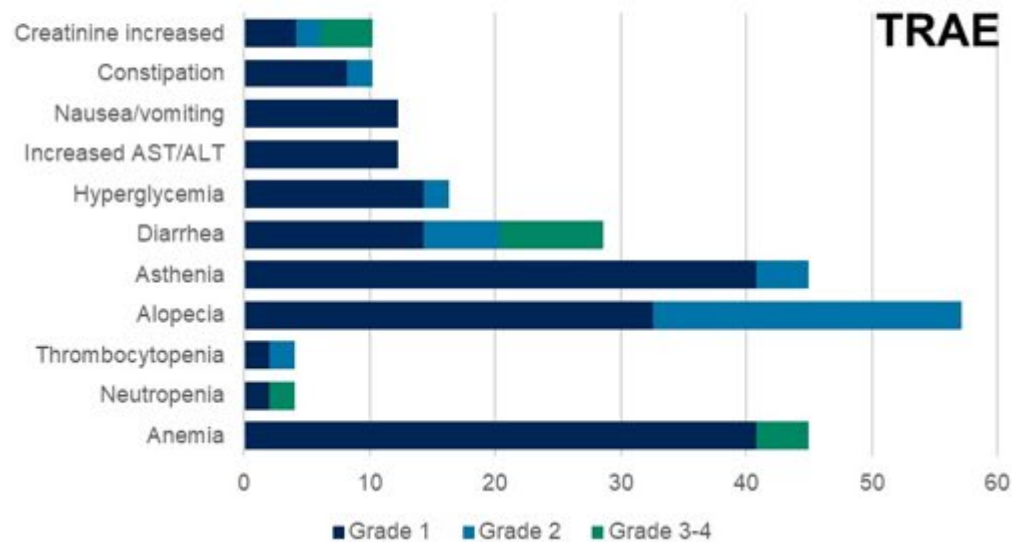
Abbreviations: IQR: interquartile range; NAC: neoadjuvant chemotherapy; RC: radical cystectomy; TURBT: transurethral resection of the bladder tumor; UC: urothelial carcinoma





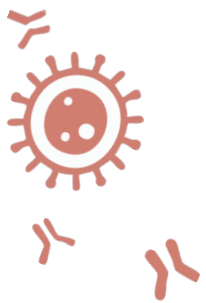
Podsumowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem w badaniu SURE-02 (populacja bezpieczeństwa, N=49)

	Any Grade N (%)	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3-4 N (%)
Any TRAE	48 (97.9)	42 (85.7)	27 (55.1)	9 (18.4)
Any irAE	23 (46.9)	17 (34.7)	9 (18.4)	2 (4.1)



- ✓ Brak wyraźnego związku z polimorfizmem UGT1A1
- ✓ Poważne działania niepożądane: związane z leczeniem — 4 (8,2%); niezwiązane z leczeniem — 5 (10,2%)
- ✓ Konieczność zastosowania sterydoterapii: 7 (14,3%)
- ✓ Zakończenie leczenia neoadiuwantowego SGP przed ukończeniem 4 cykli z powodu TRAE: 3 (6,1%)*
- ✓ Pominięcia dawek: 3 (6,1%); Opóźnienia dawek: 4 (8,2%); Brak redukcji dawki SG



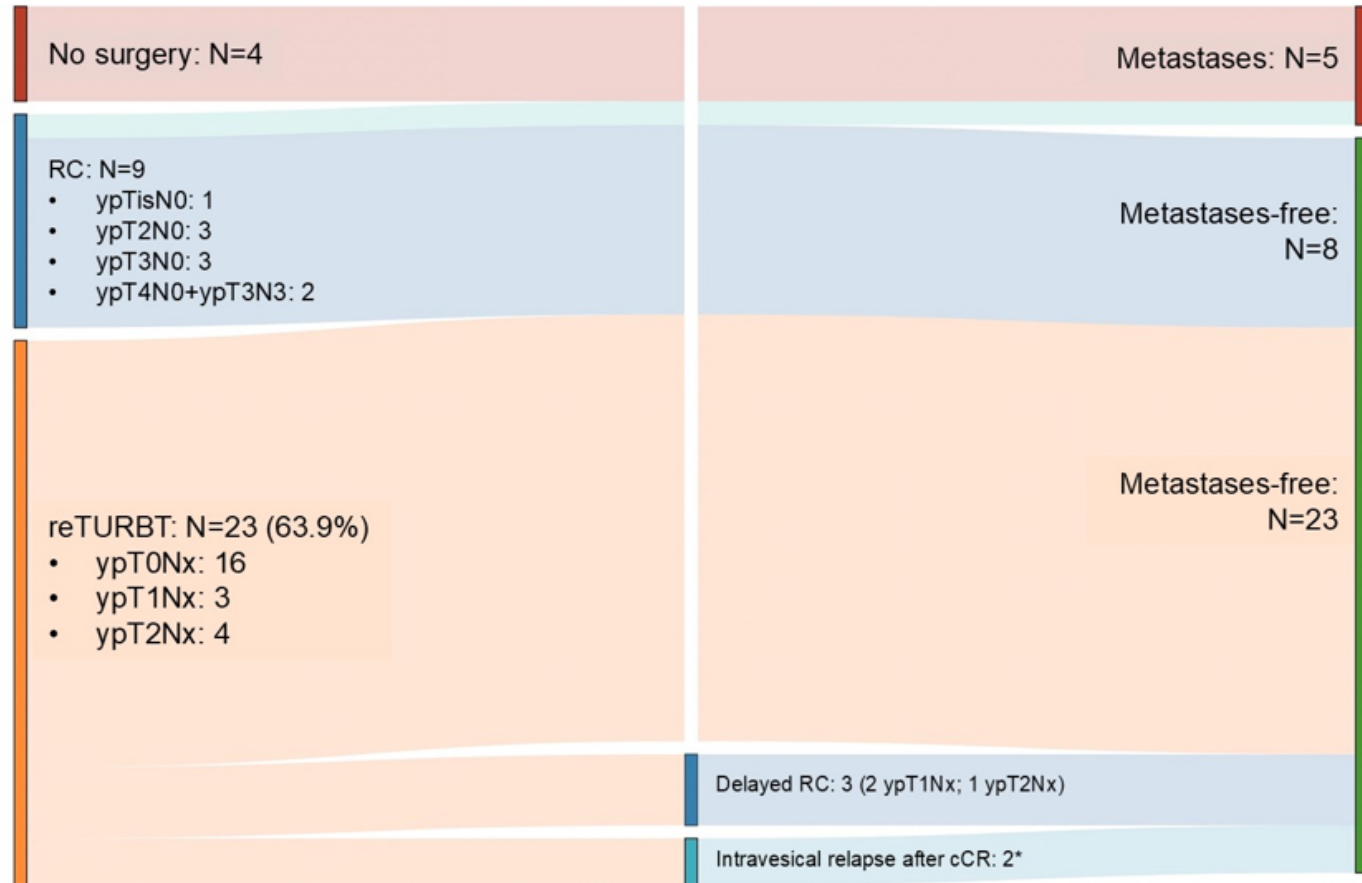


Analiza pośrednia: odpowiedź kliniczna i patologiczna

PD post-neoadjuvant SGP: N=4 (11.1%)

ITT Population (N=36):

- **cCR: 16 (44.4%;**
95%CI: 27.9–61.9)
- **ypT \leq 1N0-x: 20 (55.6%)**



*consisting of a pT2 (N=1) and pT1HG (N=1) relapse

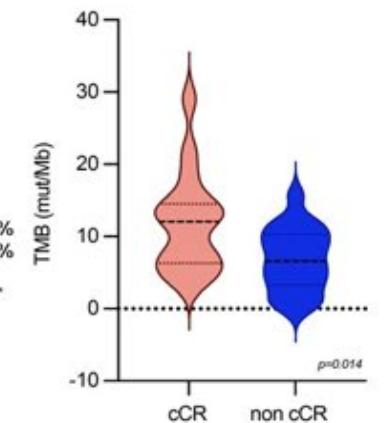
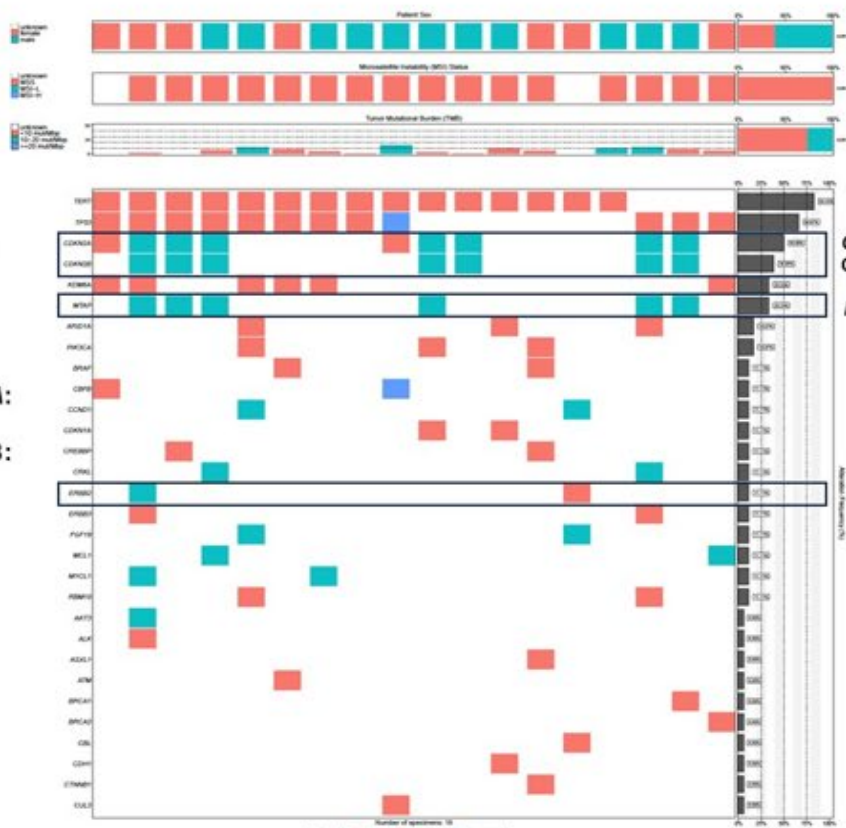
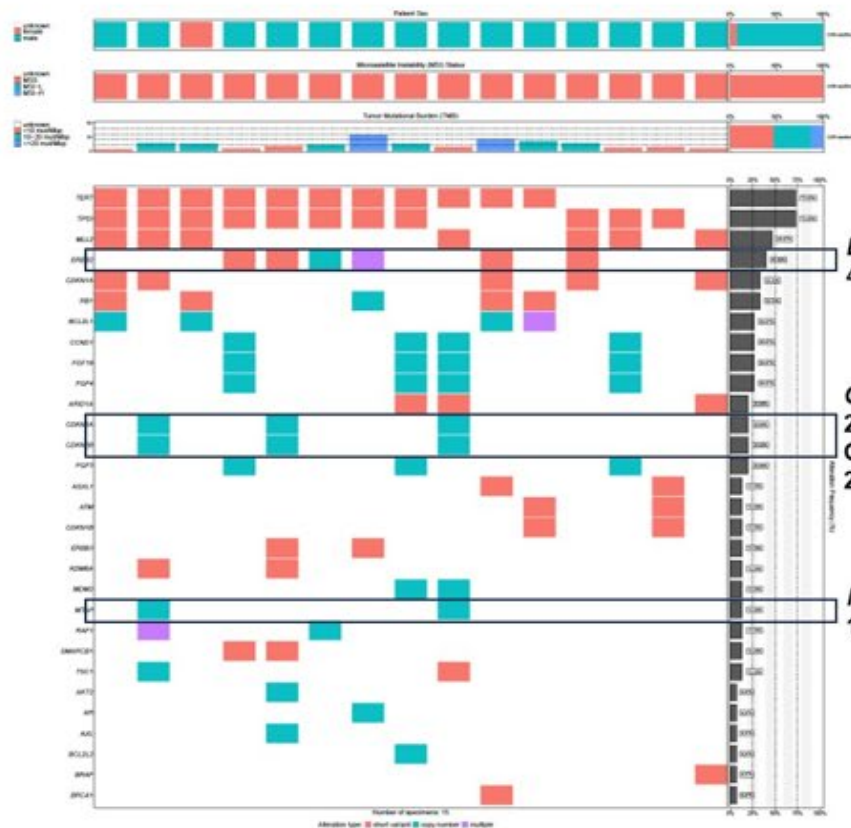


Charakterystyka wyjściowa zmian genowych w próbkach TURBT u pacjentów z cCR i bez cCR

cCR (N=15)

Non cCR (N=18)

Baseline TMB



Median TMB cCR (N=16): 12 mut/Mb
Median TMB non cCR (N=18): 6.6 mut/Mb

- Overall % (N=48):**
- ERBB2: 25%
 - MTAP loss: 22%
 - CDKN2A: 31%
 - CDKN2B: 27%

*Results are purely descriptive due to small numbers
**Complete MTAP loss (all 8 exons) in all cases

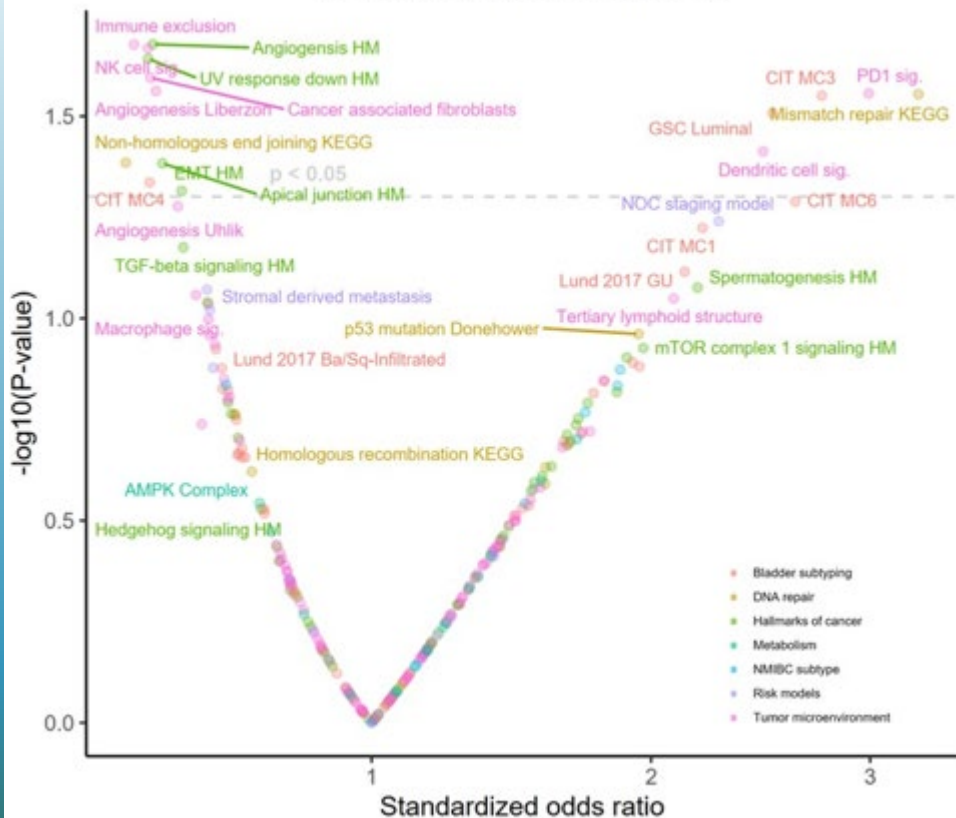
Case ID#02: putative acquired resistance with MTAP/CDKN2A/B loss in residual ypT2 tumor post-SGP



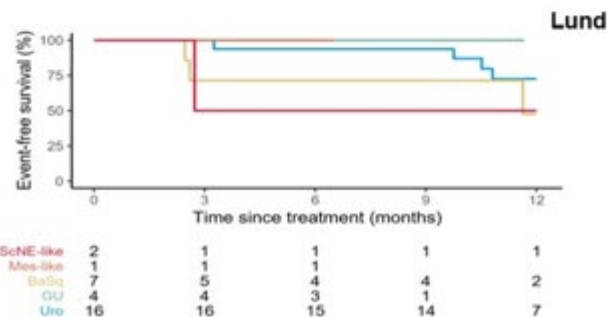
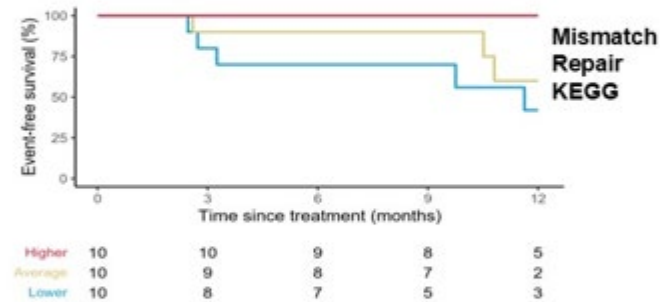
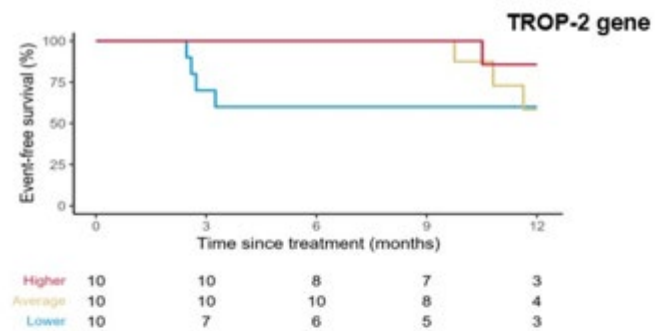


Wykazano związek między podtypem luminalnym a uzyskaniem cCR

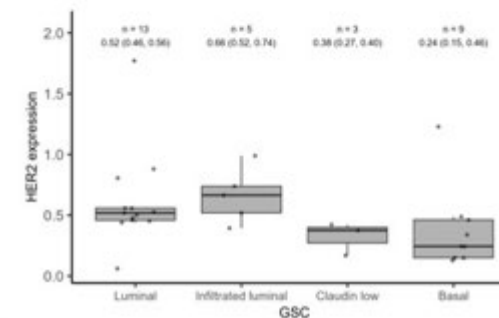
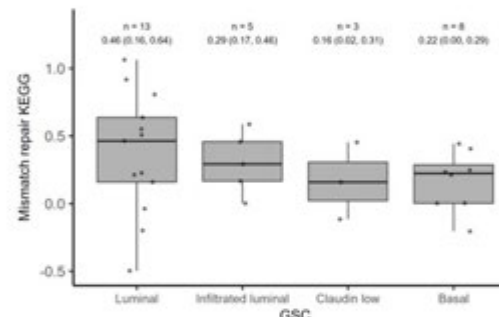
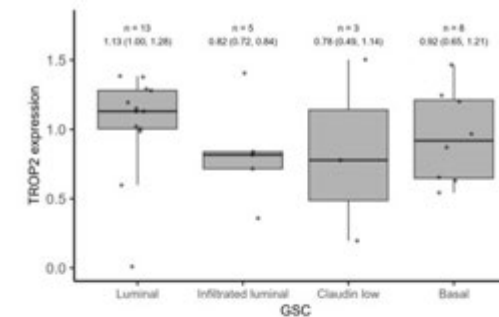
Clinical complete response



Wyższy odsetek cCR w podtypach luminalnych, genomowo niestabilnych



Podtypy luminalne charakteryzują się wyższą ekspresją TROP2, większą aktywnością MMR oraz wyższą ekspresją ERBB2

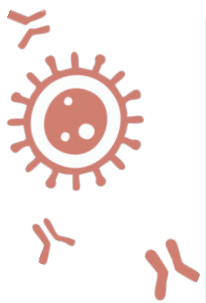




Podsumowanie

- ✓ Terapia okołooperacyjna SG + Pembro (SGP) osiągnęła 44% wskaźnik klinicznej całkowitej odpowiedzi, umożliwiając zachowanie pęcherza, nie tylko u pacjentów z cCR, ale również u tych poddanych reTURBT.
- ✓ Wyniki wskazują na rolę podtypu luminalnego jako potencjalnego wskaźnika odpowiedzi na sacituzumab





ABSTRAKT 4500

Ostateczne wyniki leczenia pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny w ramach badania CheckMate 901, porównujące ipilimumab/nivolumab (ipi/nivo) z gemcytabiną i karboplatyną (gem-karbo) u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym.

Michiel S. van der Heijden,¹ Matthew D. Galsky,² Thomas Powles,³ Andrea Necchi,^{4*} Dingwei Ye,⁵ Peng Zhang,⁶ Aristotelis Bamias,⁷ Pablo Maroto-Rey,⁸ Michel Pavic,⁹ Jens Bedke,^{10*} Ja Hyeon Ku,¹¹ Mauricio Burotto,¹² Gwenaelle Gravis,¹³ Jan Oldenburg,¹⁴ Yoshihiko Tomita,¹⁵ Yüksel Ürün,¹⁶ Jeiry Filian,¹⁷ Anlong Li,¹⁷ Emmanouil (Manos) Spanakis,¹⁸ Guru Sonpavde^{19*}

¹Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands; ²Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY; ³Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, London, UK; ⁴Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; ⁵Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China; ⁶Institute of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China; ⁷National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ⁸Hospital Sant Pau, Barcelona, Spain; ⁹Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CRCHUS), Sherbrooke, QC, Canada; ¹⁰Eberhard Karls University Tübingen, Tübingen, Germany; ¹¹Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea; ¹²Bradford Hill Clinical Research Center, Santiago, Chile; ¹³Institut Paoli-Calmettes, Aix-Marseille Université, CRCM, Marseille, France; ¹⁴Akershus University Hospital (Ahus), Lørenskog, Norway; ¹⁵Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan; ¹⁶Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey; ¹⁷Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ; ¹⁸Bristol Myers Squibb, Boudry, Neuchâtel, Switzerland; ¹⁹Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA

*Andrea Necchi is now with the IRCCS San Raffaele Hospital, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy. Jens Bedke is now with the Eva Mayr-Stihl Cancer Center, Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Germany. Guru Sonpavde is now with the AdventHealth Cancer Institute and the University of Central Florida, Orlando, FL





Schemat badania

- NIVO+IPI vs gemcitabine-carboplatin in cisplatin-ineligible patients

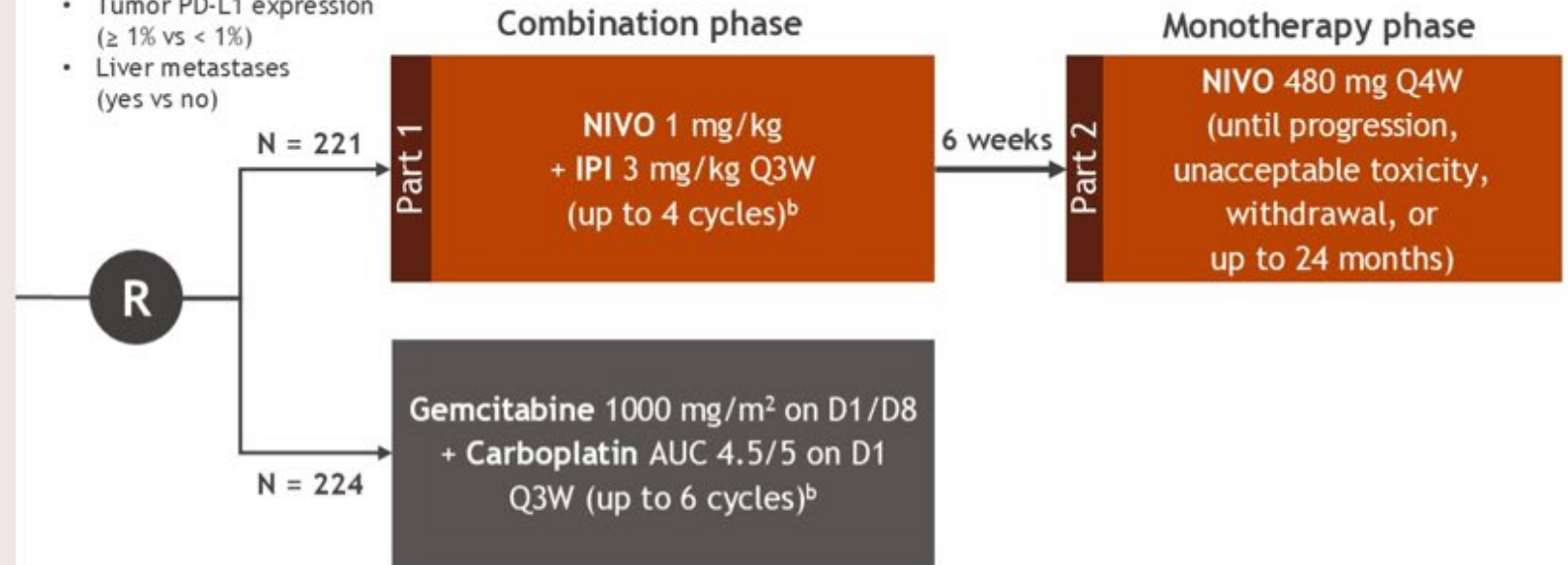
Key inclusion criteria

- Age ≥ 18 years
- Previously untreated unresectable or mUC involving the renal pelvis, ureter, bladder, or urethra
- Cisplatin ineligible^a:
 - Impaired renal function, defined as GFR ≥ 30 or < 60 mL/minute
 - CTCAE v4, \geq G2 hearing loss (assessed per local SOC), or
 - CTCAE v4, \geq G2 peripheral neuropathy
- ECOG PS of 0-1

Median (range) OS follow-up: 69.2 (58.8-83.2) months for NIVO+IPI; 69.2 (58.3-86.3) months for gem-carbo
Database lock: September 30, 2024 (final analysis)

Stratification factors:

- Tumor PD-L1 expression ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$)
- Liver metastases (yes vs no)



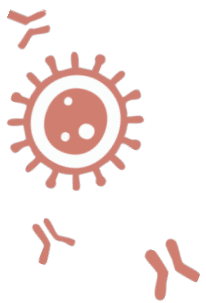
Endpoints for cisplatin-ineligible patients:

Primary endpoint: OS

Key secondary endpoint: PFS per BICR

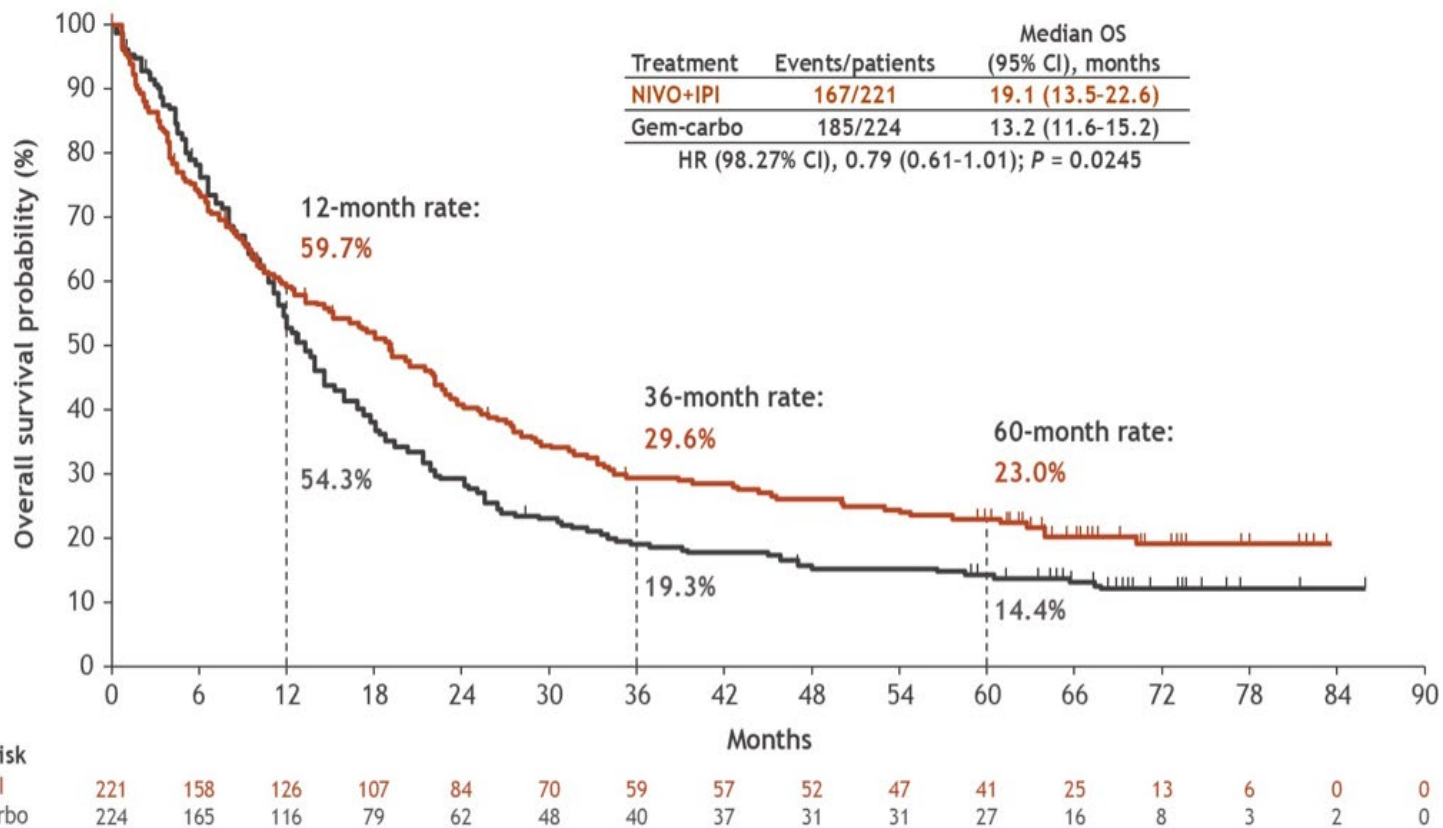
Key exploratory endpoints: ORR per BICR, DOR per BICR, safety





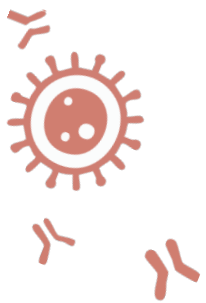
Wyniki - OS

- CheckMate 901 nie osiągnęło głównego punktu końcowego OS w populacji niekwalifikującej się do cisplatyny:
 - HR = 0,79, P = 0,0245
 - Mediana OS: ipi/nivo — 19,1 miesiąca, gem-karbo — 13,2 miesiąca.



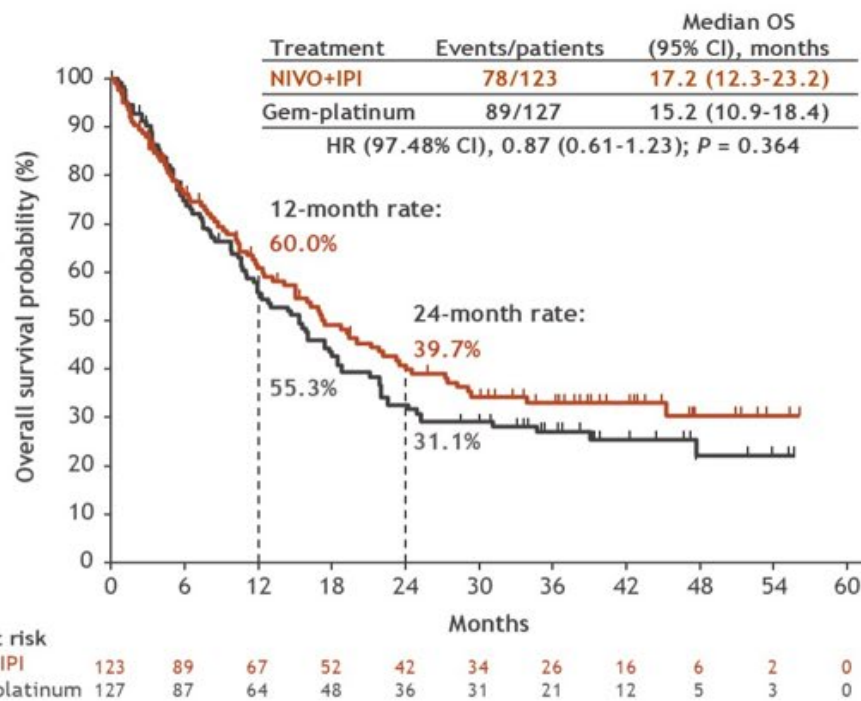
Database lock in cisplatin-ineligible patients was September 30, 2024.



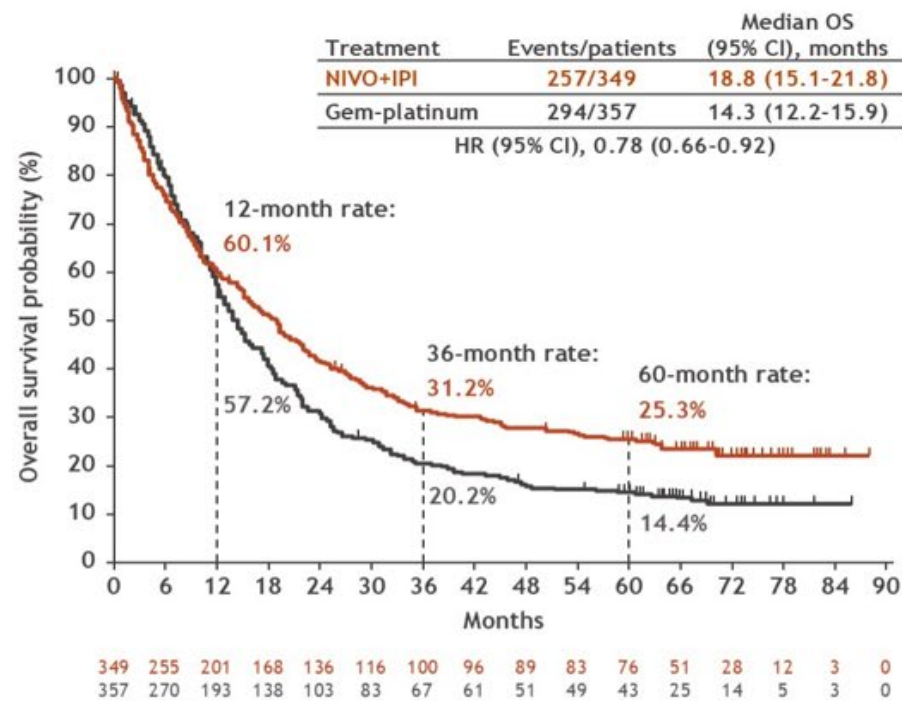


Przeżycie całkowite w grupie PD-L1 $\geq 1\%$ kwalifikujących i nie kwalifikujących się do cisplatyny

OS in PD-L1 $\geq 1\%$ ^{a,b} (primary endpoint)



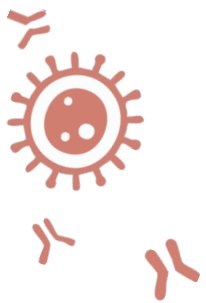
OS in all randomized^c (secondary endpoint)



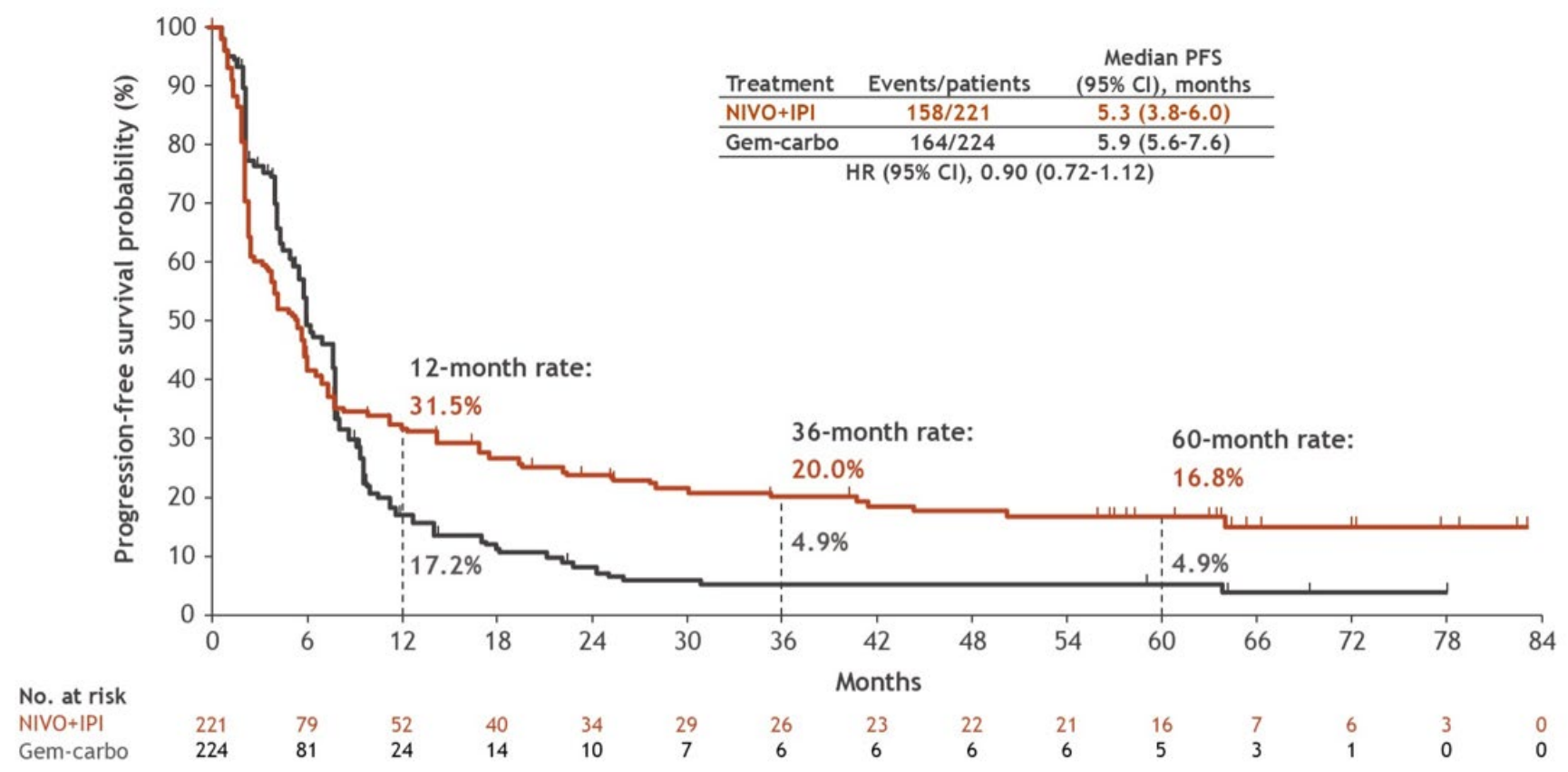
Includes both cisplatin-ineligible and cisplatin-eligible patients.

^aSurvival rates above 24 months were not shown due to minimum follow-up time not reached. ^bDatabase lock in patients with PD-L1 $\geq 1\%$ was April 20, 2022. ^cDatabase lock in all randomized patients was September 30, 2024.





Mediana przeżycia wolnego od progresji była podobna w obu ramionach



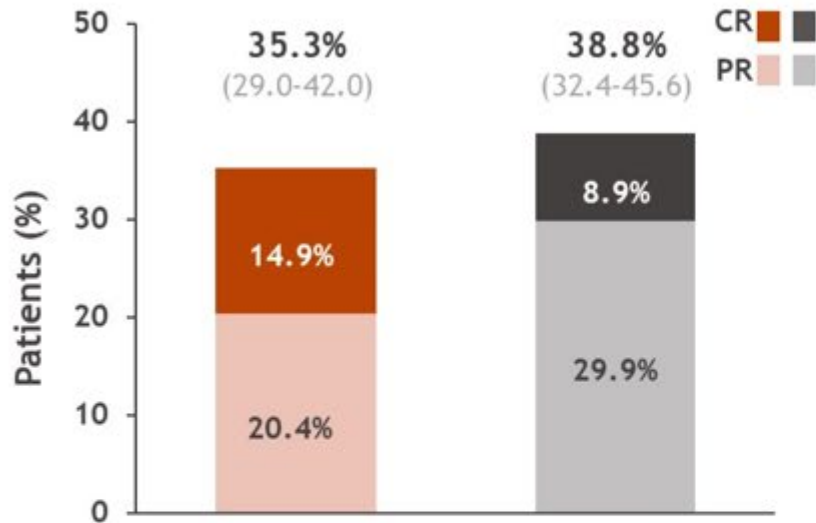
Database lock in cisplatin-ineligible patients was September 30, 2024. PFS rates at 24 months and beyond should be interpreted with caution due to the relatively limited number of patients at risk.





ORR

ORR (95% CI) and BOR per BICR

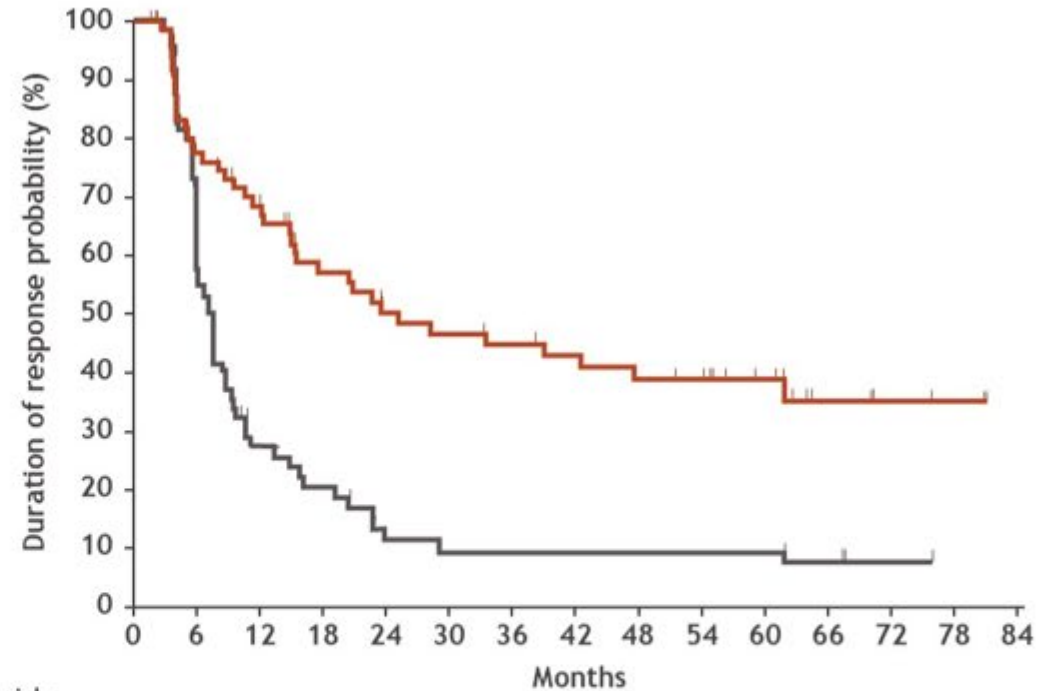


SD	17.6%	25.9%
PD	31.2%	16.5%
UE	15.8%	18.8%

NIVO+IPI
(N = 221)

Gem-carbo
(N = 224)

Time to and duration of responses



No. at risk															
NIVO+IPI	78	53	43	34	28	26	24	22	20	19	14	6	4	2	0
Gem-carbo	87	39	16	12	6	5	5	5	5	5	5	3	1	0	0

Any objective response ^a	NIVO+IPI (n = 78)	Gem-carbo (n = 87)
Median TTR (Q1-Q3), months	2.1 (2.0-2.3)	2.1 (1.9-2.2)
Median DOR (95% CI), months	25.0 (14.8-61.8)	7.4 (5.8-8.5)
Median DOCR (95% CI), months	NR (33.4-NE)	20.3 (8.5-28.9)

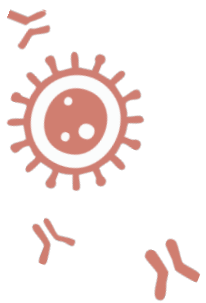




Wnioski

- ✓ Ustalony próg istotności statystycznej **nie został osiągnięty** dla dwóch głównych punktów końcowych: OS w populacji niekwalifikującej się do cisplatyny i w populacji PD-L1 pozytywnej.
- ✓ Trwała odpowiedź na ipi/nivo i korzystne OS po 12 miesiącach wskazują na istotną aktywność tego schematu bez chemioterapii.
- ✓ Profil bezpieczeństwa ipi/nivo jest zgodny z obserwacjami z innych badań.





ABSTRAKT 4501

Awelumab i sacituzumab govitecan versus monoterapia awelumabem jako leczenie podtrzymujące pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym — analiza śródkresowa z badania fazy 2 JAVELIN Bladder Medley

Jean Hoffman-Censits,¹ Marinos Tsiatas,² Peter Mu-Hsin Chang,^{3,4} Miso Kim,⁵ Lorenzo Antonuzzo,^{6,7} Sang Joon Shin,⁸ Georgios Gakis,⁹ Normand Blais,¹⁰ Se Hyun Kim,¹¹ Annabel Smith,¹² José Angel Arranz Arijia,¹³ Yu Li Su,¹⁴ Flora Zagouri,¹⁵ Marco Maruzzo,¹⁶ Christophe Tournigand,¹⁷ Frédéric Forget,¹⁸ Astrid Schneider,¹⁹ Karin Tyroller,²⁰ Natalia Jacob,¹⁹ Begoña Pérez Valderrama²¹

¹The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD, USA; ²Athens Medical Center, Marousi, Greece; ³Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan; ⁴Institute of Biopharmaceutical Science, National Yang Ming Chiao Tung University, Hsinchu, Taiwan; ⁵Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea; ⁶Careggi University Hospital, Florence, Italy; ⁷University of Florence, Florence, Italy; ⁸Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea; ⁹Martin-Luther-University of Halle-Wittenberg, Halle, Germany; ¹⁰University of Montreal Health Centre (CHUM), Montréal, QC, Canada; ¹¹Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, South Korea; ¹²Icon Cancer Centre, Adelaide, Australia; ¹³Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ¹⁴Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan; ¹⁵"Alexandra" General Hospital of Athens, Athens, Greece; ¹⁶IOV—Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova, Italy; ¹⁷AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France; ¹⁸Centre Hospitalier de l'Ardenne, Libramont-Chevigny, Belgium; ¹⁹the healthcare business of Merck KGaA, Darmstadt, Germany; ²⁰EMD Serono, Billerica, MA, USA; ²¹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain.



Schemat badania

Key eligibility criteria

- Unresectable locally advanced or metastatic UC
- No PD* after 4-6 cycles of 1L PBC (cisplatin and/or carboplatin + gemcitabine)
- Age ≥ 18 years
- ECOG PS 0-1

NCT05327530

Interval:
4-10 weeks

R
1:2:2:2

Stratification factor:
Visceral metastases
at start of 1L PBC
(yes vs no)

Interim analysis triggered by PFS events

Efficacy boundary for PFS: HR ≤ 0.60

Avelumab monotherapy
800 mg Q2W

Avelumab 800 mg Q2W
+ SG 10 mg/kg D1+8, 21-D cycles

Avelumab 800 mg Q2W
+ M6223 1600 mg Q2W

Avelumab 800 mg Q2W
+ NKTR-255 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Q4W

1L maintenance treatment

Until clinical PD, unacceptable toxicity, withdrawal of consent, new anticancer treatment, or any other prespecified reason for discontinuation

Primary endpoints

- PFS*
- Safety

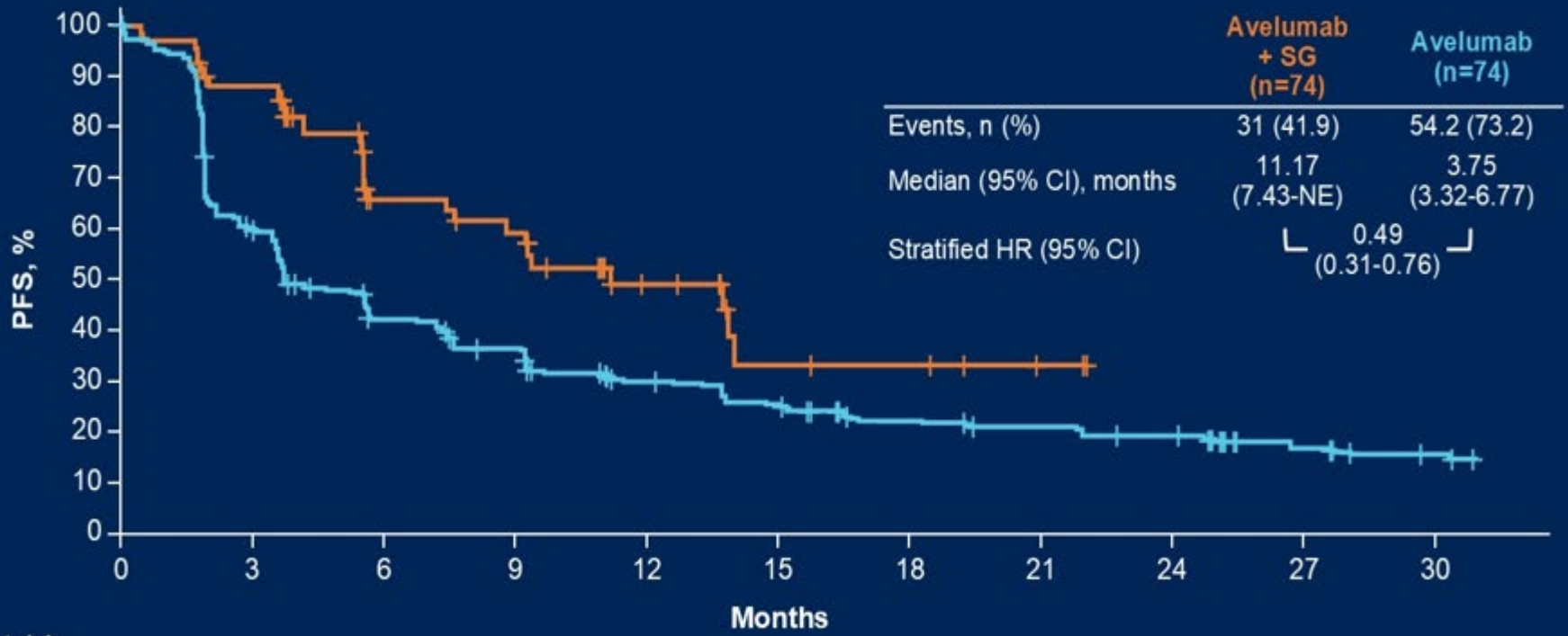
Secondary endpoints

- OS
- Objective response*
- Duration of response*
- PK
- Antidrug antibodies
- PROs





Przeżycie wolne od progresji (PFS)



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Avelumab + SG	74	59	31	27	13	6	5	2	0	0	0
Avelumab	74.0	41.8	26.3	22.5	14.4	12.1	8.4	6.9	6.3	4.4	3.4

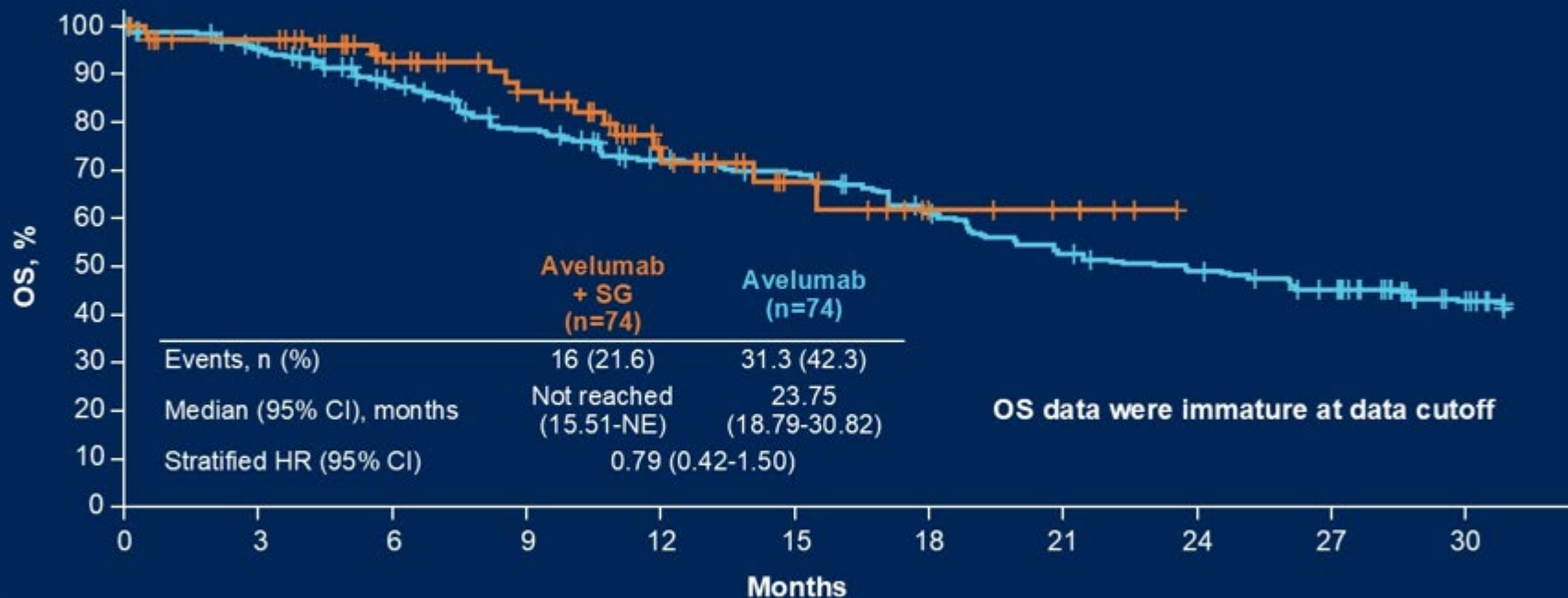
• Median follow-up for PFS: avelumab + SG, 10.94 months; avelumab (including extended data), 19.25 months



Przeżycie całkowite (OS)

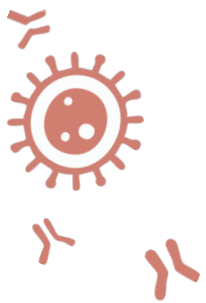
Overall survival

Protocol-specified analysis with extended control arm data



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Avelumab + SG	74	67	53	42	24	13	6	4	0	0	0
Avelumab	74.0	66.8	55.5	44.9	35.3	30.0	23.6	18.6	16.4	14.8	11.9

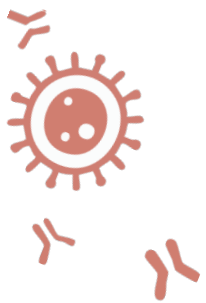
- Median follow-up for OS: avelumab + SG, 11.40 months; avelumab, 18.04 months



Odpowiedź na leczenie

	Avelumab + SG (n=74)	Avelumab (n=37)
Best overall response, n (%)		
CR	5 (6.8)	1 (2.7)
PR	13 (17.6)	0
SD	16 (21.6)	2 (5.4)
Non-CR/non-PD*	17 (23.0)	13 (35.1)
PD	6 (8.1)	13 (35.1)
Not evaluable	17 (23.0)	8 (21.6)
Objective response rate (95% CI), %	24.3 (15.1-35.7)	2.7 (0.1-14.2)
Disease control rate (95% CI), %	68.9 (57.1-79.2)	43.2 (27.1-60.5)
Duration of response, median (95% CI), months	11.9 (5.7-NE)	NE





Toksyczność leczenia

Summary of safety

Patients, n (%)	Avelumab + SG (n=73)	Avelumab (n=36)
AE of any grade	73 (100)	33 (91.7)
Grade ≥3	58 (79.5)	13 (36.1)
TRAE of any grade	71 (97.3)	23 (63.9)
Grade ≥3	51 (69.9)	0
Related to avelumab	16 (21.9)	0
Related to SG	49 (67.1)	–
TRAE leading to SG dose reduction	39 (53.4)	–
TRAE leading to permanent study drug discontinuation		
Avelumab	3 (4.1)	1 (2.8)
SG	9 (12.3)	–
Both avelumab and SG	3 (4.1)	–
Serious AE	27 (37.0)	8 (22.2)
Related to avelumab	6 (8.2)	0
Related to SG	15 (20.5)	–
TRAE leading to death	1 (1.4)*	0
Immune-related AE of any grade	14 (19.2)	5 (13.9)
Infusion-related reaction of any grade	7 (9.6)	4 (11.1)
Concomitant G-CSF administration	36 (48.6)	1 (2.7)

Safety was analyzed in treated patients.

AE, adverse event; **G-CSF**, granulocyte colony-stimulating factor; **SG**, sacituzumab govitecan; **TRAE**, treatment-related adverse event.

*Acute subarachnoid hemorrhage in the setting of sepsis and pancytopenia (SG related).





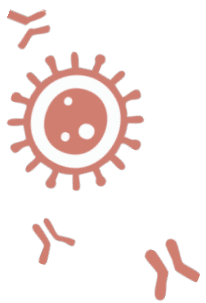
Podsumowanie

➤ W analizie pośredniej wykazano:

- ✓ PFS było lepsze w grupie otrzymującej avelumab + SG w porównaniu z monoterapią avelumabem (HR = 0,49)
- ✓ Poprawa PFS była obserwowana w różnych podgrupach pacjentów
- ✓ Dane dotyczące OS (przeżycia całkowitego) były niedojrzałe w momencie zamknięcia bazy danych i wymagają dłuższej obserwacji

➤ Działania niepożądane związane z leczeniem występowały częściej w grupie terapii skojarzonej, ale były zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa SG i avelumabu





Dziękuję za uwagę

