

# Imunoterapie karcinomu močového měchýře

---

**TOMÁŠ BÜCHLER**

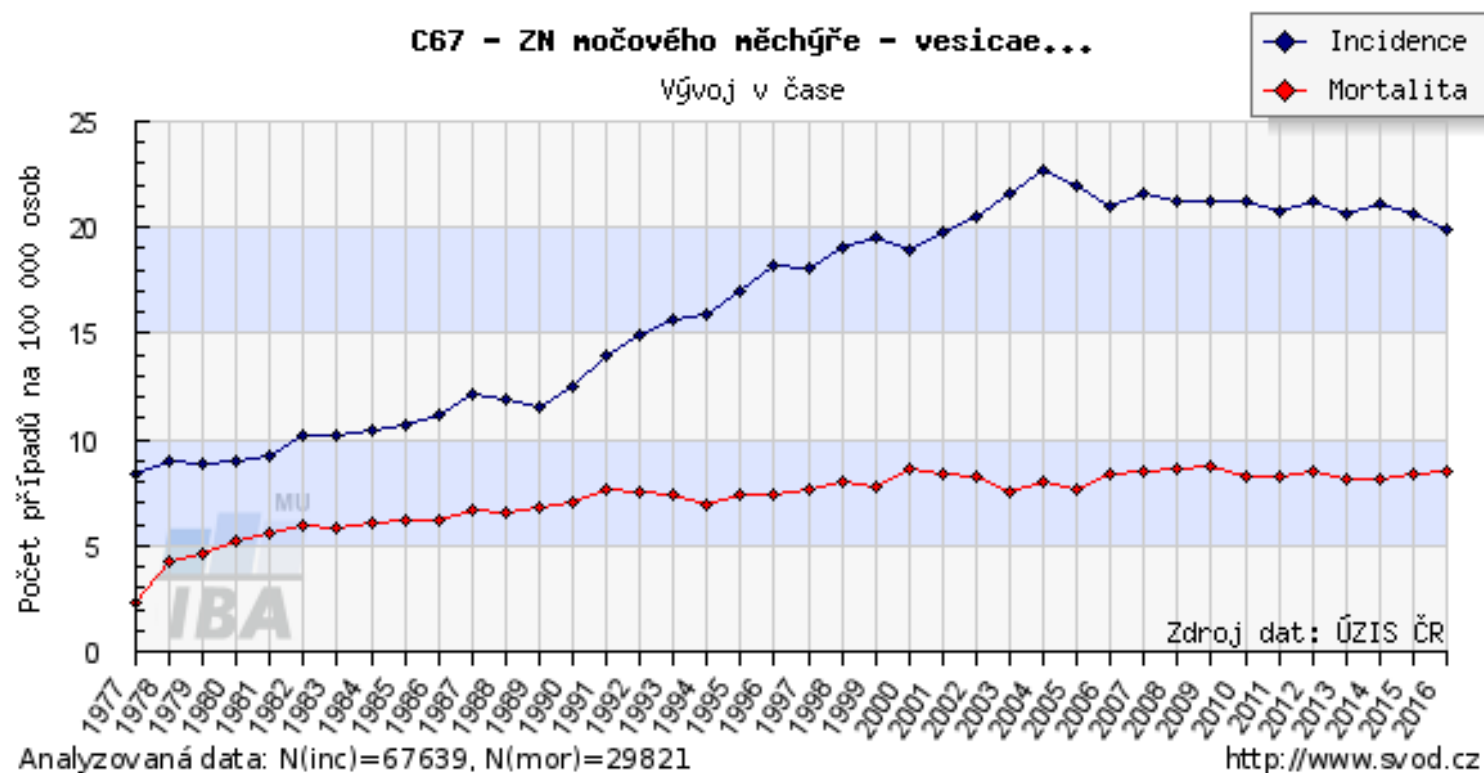
ONKOLOGICKÁ KLINIKA 1. LF UK A THOMAYEROVY  
NEMOCNICE, PRAHA

---

## Konflikt zájmů:

- Konzultant: Roche, Bristol Myers Squibb, MSD, Novartis, Astellas, Janssen, Bayer, Eli Lilly, Pierre Fabre, Servier
- Honorované přednášky nebo publikace: Roche, Bristol Myers Squibb, MSD, Novartis, Astellas, Janssen, Servier
- Výzkumná podpora: Roche, Bristol Myers Squibb

# Epidemiologie

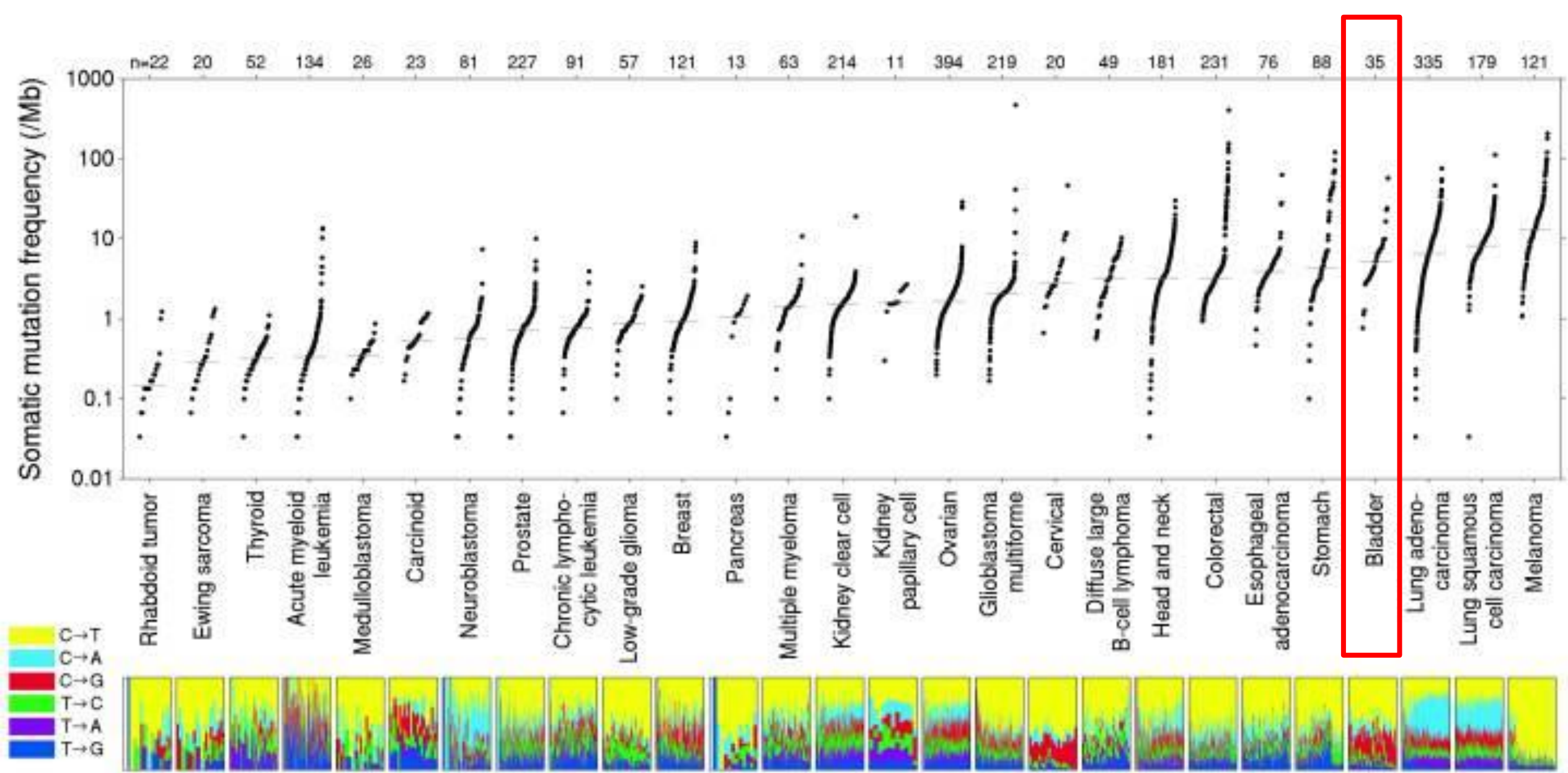


2016: Incidence 19,9/100 tisíc, mortalita 8,5/100 tisíc

# Relativní riziko nádorů u imunosuprimovaných transplantovaných pacientů

Nádor	Relativní riziko
Nemelanomové nádory kůže	24,7
Štítná žláza a jiné endokrinní nádory	14,3
Dutina ústní, rty, jazyk	13,8
Cervix, vulva, vagína	10,8
NHL	10,3
Ledvina, ureter	9,1
Močový měchýř	5,5
Kolon a rektum	3,6
Plíce	2,4
Mozek	2,4
Prostata	2,1
Melanom	1,7
Prs	1,1

Birkenland et al, Int J Cancer 1995  
Peto, Nature 2001



Uroteliální karcinom močového měchýře bez invaze svaloviny (NMIBC)

Uroteliální karcinom močového měchýře s invazí svaloviny (MIBC)

Metastatický uroteliální karcinom – 1. linie

Metastatický uroteliální karcinom – další linie

# Imunoterapie: současné indikace

## Progrese po platinovém režimu

atezolizumab  
pembrolizumab  
nivolumab  
durvalumab  
avelumab

## Pacienti nevhodní k léčbě cisplatinou

atezolizumab  
pembrolizumab

terapie metastatického onemocnění

neoadjuvance  
adjuvance po cystektomii  
adjuvance po TURM  
udržovací léčba

# Imunoterapie: registrace v EU

**Progrese po  
platinovém režimu**

atezolizumab  
pembrolizumab  
nivolumab  
durvalumab  
avelumab

**Pacienti nevhodní  
k léčbě cisplatinou**

atezolizumab  
pembrolizumab

terapie metastatického onemocnění

neoadjuvance  
adjuvance po cystektomii  
adjuvance po TURM  
udržovací léčba



# Metastatický uroteliální karcinom – další linie

---

# Studie vyšších linií (pacienti s progresí po chemoterapii s platinou)

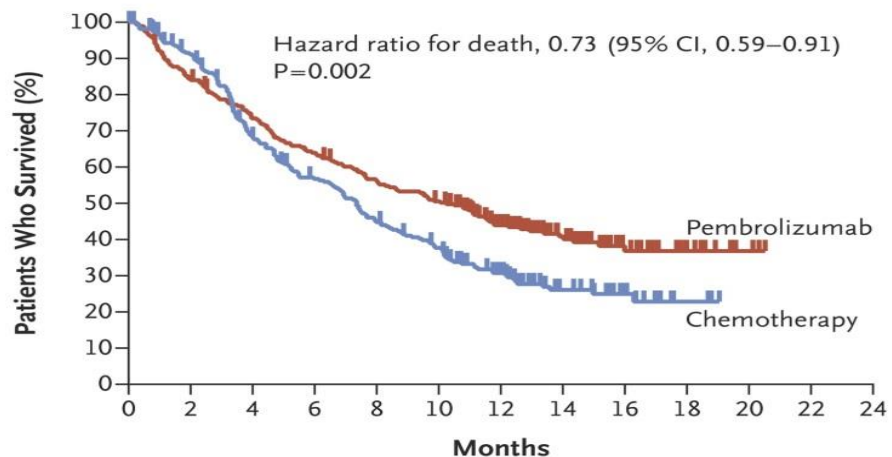
	Fáze	N	dávka	ORR	OS
<b>Atezolizumab</b>	III	476	1200mg 3w	ITT 10% IC2/3 23%	7,9 11,1
<b>Nivolumab</b>	II	265	3mg/kg 2w	19,6	8,7
<b>Pembrolizumab</b>	III	270	200mg 3w	21,1%	10,3
<b>Avelumab</b>	Ib	249	10mg/kg 2w	17%	7,7
<b>Durvalumab</b>	I/II	191	10mg/kg 2w	17,8%	18,2
<b>Nivolumab/ipilimumab</b>	IIr	N3 78	3mg/kg 3w	25,9%	9,9
		N3 I1 104	3mg/kg + 1 mg/kg 3w	26,9%	7,3
		N1 I3	1mg/kg + 3 mg/kg 3w	38,0%	15,3

# Studie vyšších linií (pacienti s progresí po chemoterapii s platinou)

	Fáze	N	dávka	ORR	OS
<b>Atezolizumab</b>	III	476	1200mg 3w	ITT 10% IC2/3 23%	7,9 11,1
<b>Nivolumab</b>	II	265	3mg/kg 2w	19,6	8,7
<b>Pembrolizumab</b>	III	270	200mg 3w	21,1%	10,3
<b>Avelumab</b>	Ib	249	10mg/kg 2w	17%	7,7
<b>Durvalumab</b>	I/II	191	10mg/kg 2w	17,8%	18,2
<b>Nivolumab/ipilimumab</b>	IIr	N3 78	3mg/kg 3w	25,9%	9,9
		N3 I1 104	3mg/kg + 1 mg/kg 3w	26,9%	7,3
		N1 I3	1mg/kg + 3 mg/kg 3w	38,0%	15,3

# Keynote-045: pembro vs chemo

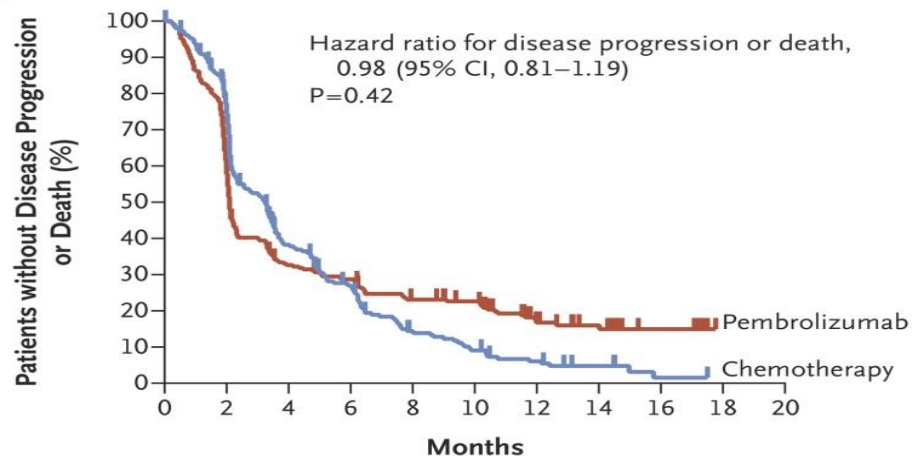
**A Overall Survival**



**No. at Risk**

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

**B Progression-free Survival**



**No. at Risk**

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

**metastatický uroteliální karcinom s progresí/rekurencí po platině (1-2 předchozí linie)**

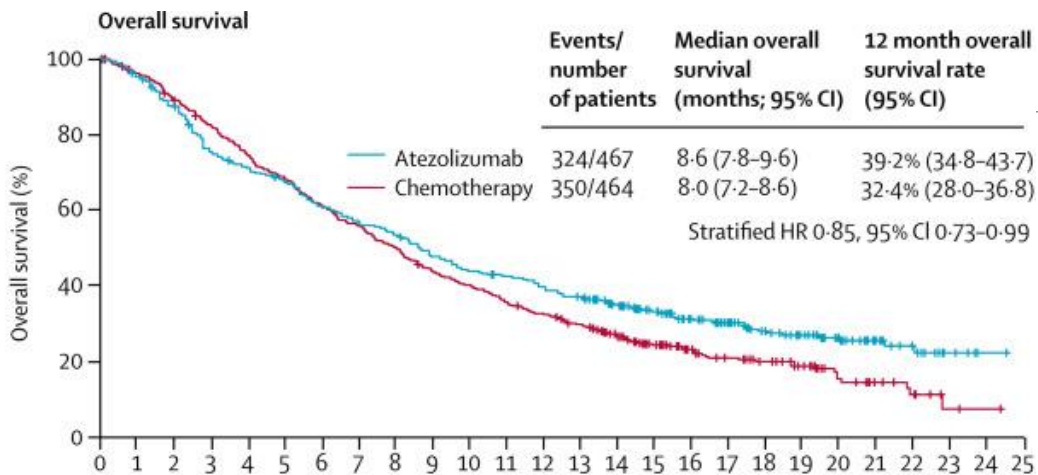
Chemo: paclitaxel, docetaxel, vinflunin

**OS 10,3 měsíců oproti 7,4 měsíce (poměr rizik 0,73, 95% CI 0,59-0,91)**

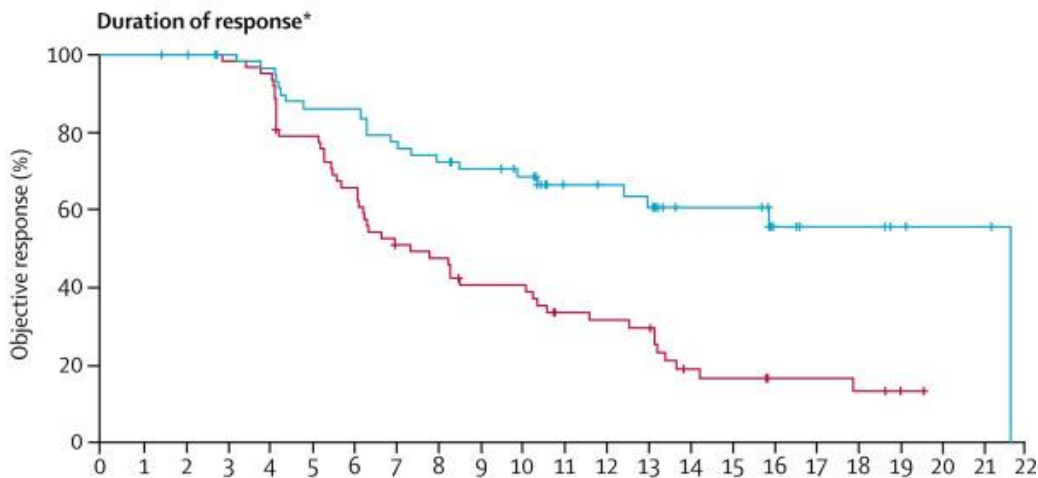
ORR 21,1% vs. 11,4%, p = 0,0011

V rameni s pembrolizumabem vyšší výskyt pruritu (20% vs 3%) a imunologicky podmíněných toxicit (thyreopatie 9% vs 2%, pneumonitida 4% vs 0,4%, a kolitida 2% vs. 0,4%).

# IMvigor211: atezo vs chemo



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Atezolizumab	467	443	405	348	327	309	280	259	245	218	201	192	177	166	138	113	90	76	59	47	34	20	13	5	1	..
Chemotherapy	464	428	397	364	330	299	268	244	219	191	175	156	140	126	99	78	60	49	42	30	17	11	7	2	1	..



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Atezolizumab	62	62	61	58	56	50	50	45	42	38	35	25	23	22	14	14	9	5	5	3	2	2	..
Chemotherapy	62	62	62	61	59	48	40	30	28	23	23	17	16	15	8	7	5	5	4	2	..	..	..

**metastatický uroteliální karcinom s  
progresí/rekurencí po platině (1 předchozí  
linie)**

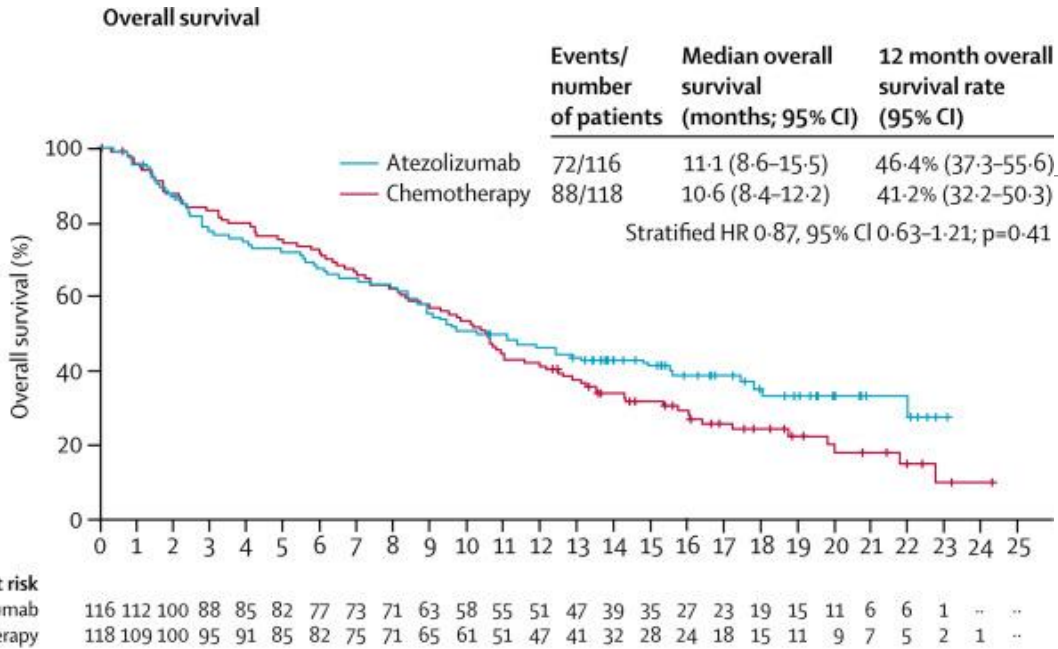
Chemo: paclitaxel, docetaxel, vinflunin

**OS 8,6 měsíců oproti 8,0 měsíce (poměr rizik  
0,85, 95% CI 0,73-0,99)**

ORR 13,4% vs. 13,4%

V rameni s atezolizumabem nižší toxicita

# IMvigor211: atezo vs chemo, IC 2/3 population (>5% exprese PD-1)

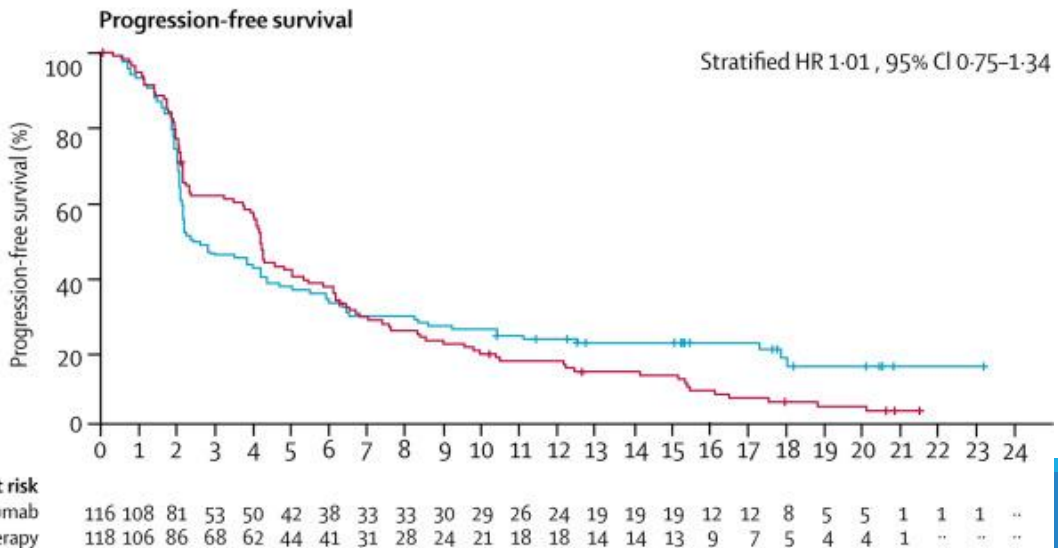


**metastatický uroteliální karcinom s  
progresí/rekurencí po platině**

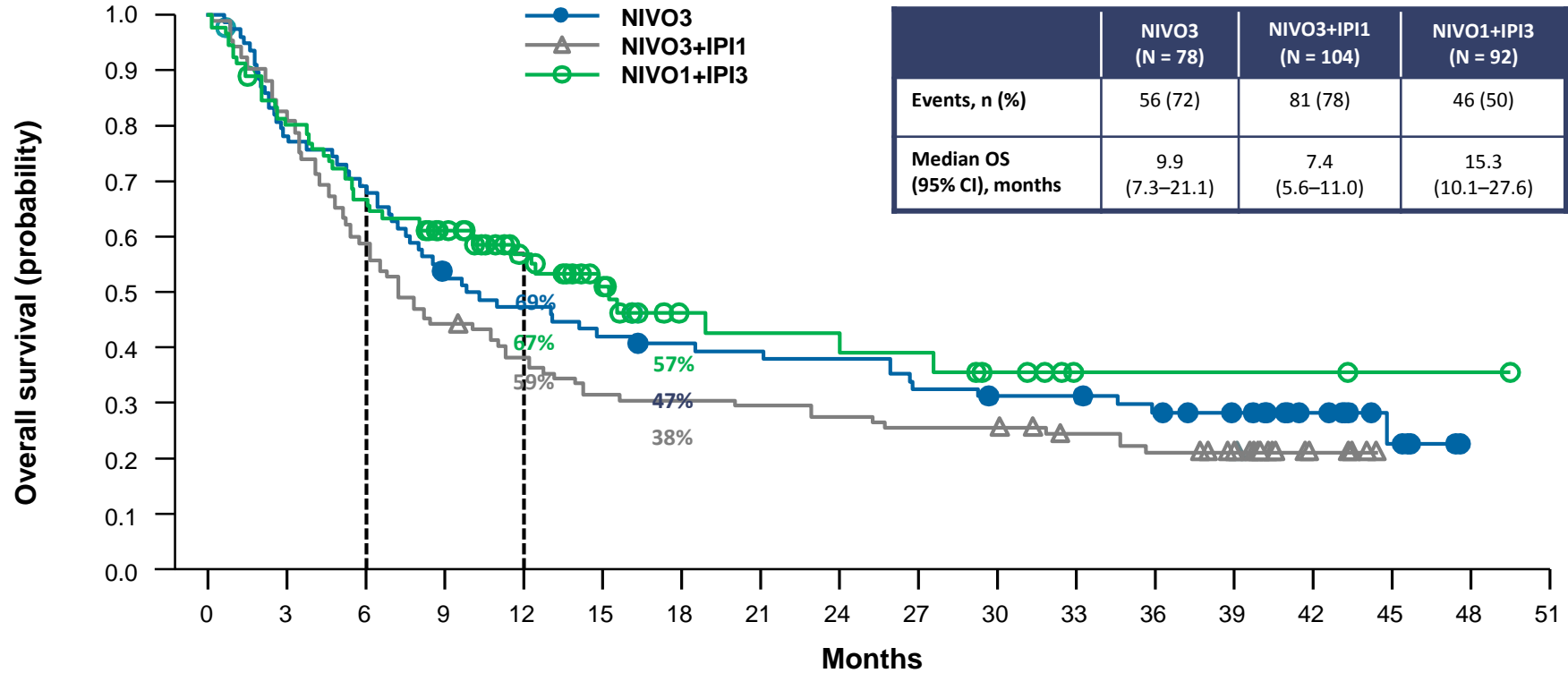
Chemo: paclitaxel, docetaxel, vinflunin

**OS 11,1 měsíců oproti 10,6 měsíce (poměr  
rizik 0,87, 95% CI 0,63–1,21; p=0,41)**

ORR 23% vs. 22%

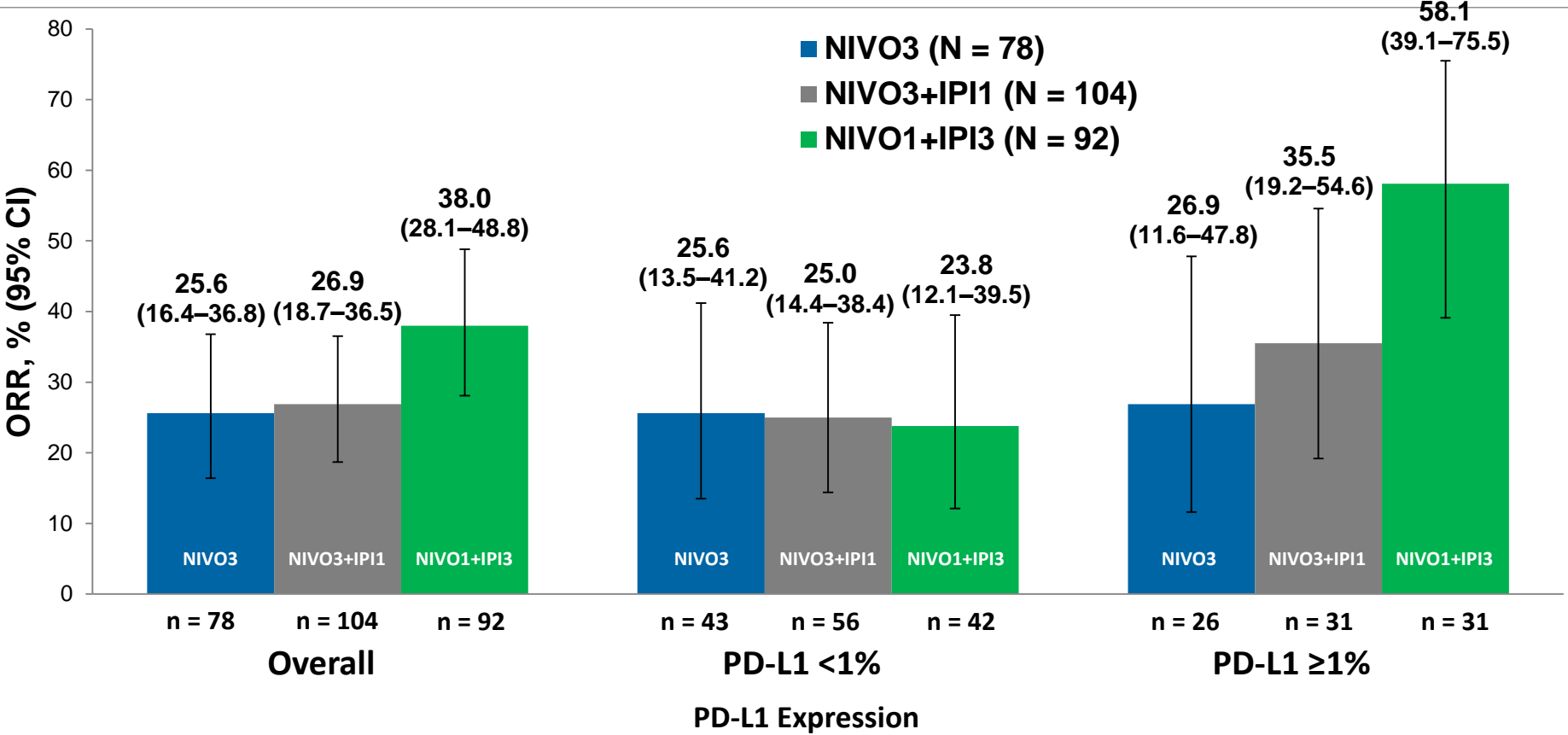


# Kombinace Nivo/Ipi: CheckMate032



Number at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
NIVO3	78	61	54	41	36	32	30	29	28	24	22	22	19	16	9	4	0	0
NIVO3+IPI1	104	86	61	46	39	32	31	30	28	26	26	22	19	15	5	0	0	0
NIVO1+IPI3	92	73	60	48	33	23	13	12	12	11	8	2	2	2	2	1	1	0

# Kombinace Nivo/Ipi: CheckMate032





# Metastatický uroteliální karcinom – první linie

---

# Studie 1. linie (pacienti nevhodní k léčbě cisplatinou)

## Specifické kontraindikace léčby cisplatinou:

Kromě níže uvedených se uplatňují obecné kontraindikace chemoterapie (výkonnostní stav ECOG 3 a horší, závažné komorbidity zásadně ovlivňující přežití nebo orgánové funkce, aktivní závažná infekce, nesouhlas nebo nespolupráce pacienta)

- 
- **Performance status  $\geq 2$**
  - **Clearance kreatininu  $< 60 \text{ ml/min}$**
  - **Neuropatie stupně  $\geq 2$**
  - **Významná ztráta sluchu**
  - **Srdeční selhání stupně III**

## Studie 1. linie (pacienti nevhodní k léčbě cisplatinou)

	Fáze	N	dávka	ORR	OS
atezolizumab	II	119	1200mg 3w	23% (9% CR)	15,9
pembrolizumab	II	370	200mg 3w	29% (8% CR)	11,5

# Uroteliální karcinomy s invazí do svaloviny: neoadjuvance

---

# Studie v neoadjuvanci

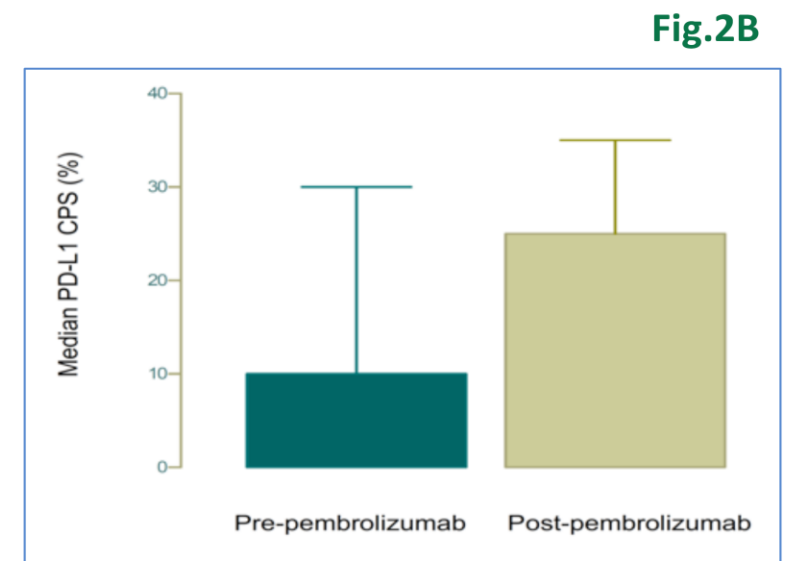
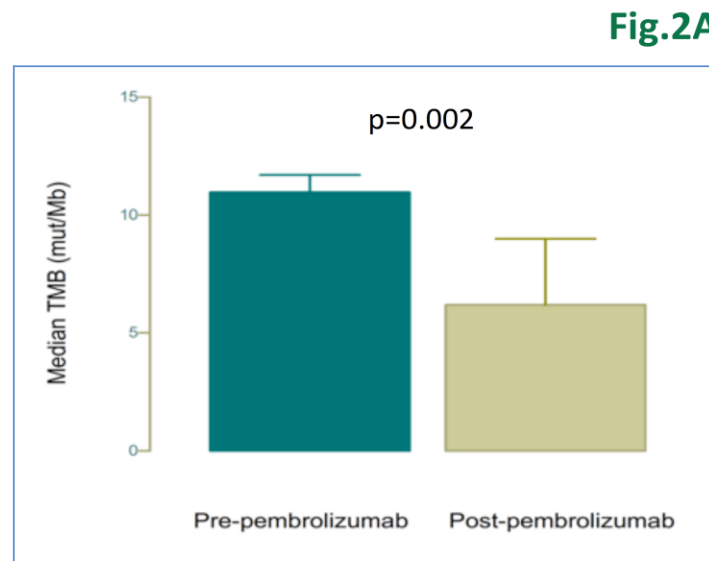
	Fáze	N	Populace	dávka	pCR
<b>atezolizumab</b>	II	68	T2-T4a N0	1200mg 3w, 2 cykly	40%
<b>pembrolizumab</b>	II	43	T2-T3b, N0-N1	200mg 3w, 3 cykly	29%

# Pembrolizumab: neoadjuvance

**Table 1. Pathologic response to pembrolizumab**

	All treated patients (N=50)	PD-L1 CPS ≥10% (N=35)	PD-L1 CPS <10% (N=15)
Primary endpoint: Pathologic complete response, n (%), 95% CI	21 (42) 28.2-56.8	19 (54.3)	2 (13.3)
Secondary endpoint: • Pathologic downstaging to pT<2, n (%), 95% CI	27 (54) 39.3-68.2	23 (65.7)	4 (26.7)
Treatment failure, n (%)			
• pT2N0	2 (3.8)		
• pT3-4N0	6 (12)		
• pTanyN+	10 (20)		
• Additional MVAC chemotherapy	5 (10)		
• RECIST v1.1 PD	0		

**Figure 2A.** Column bar graphs showing the median values (with interquartile range) of pre-pembrolizumab and post-pembrolizumab TMB in the 14 patients with matched tumor samples sequenced via the FoundationONE assay. **Figure 2B.** Pre-pembrolizumab vs post-pembrolizumab PD-L1 CPS.



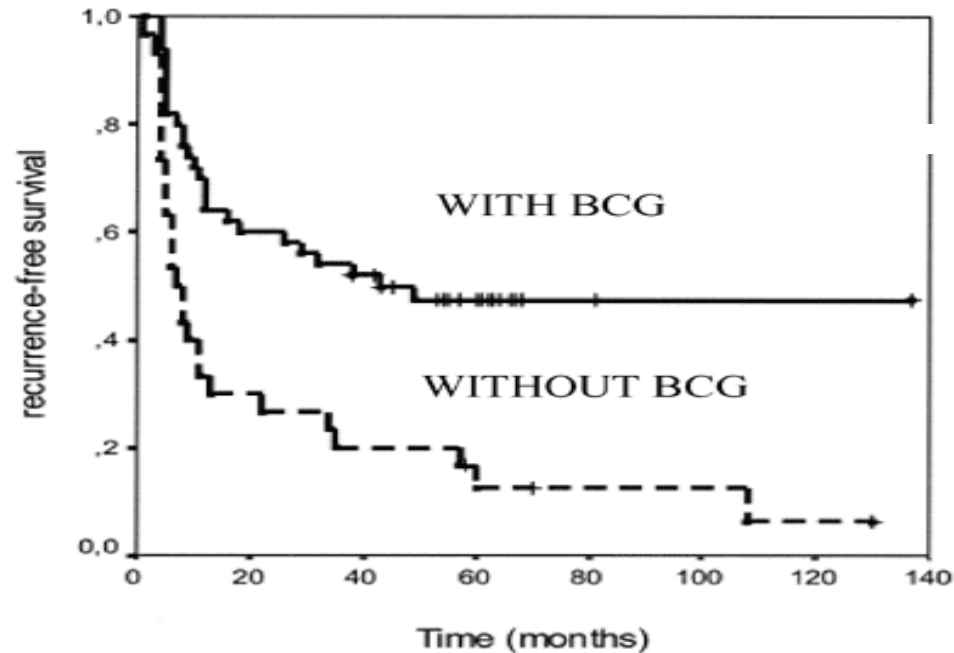
# Uroteliální karcinomy bez invaze do svaloviny: adjuvance

---

# Nádory bez invaze svaloviny: instilace BCG

Adjuvantní BCG po endoskopické resekci zvyšuje přežití bez relapsu

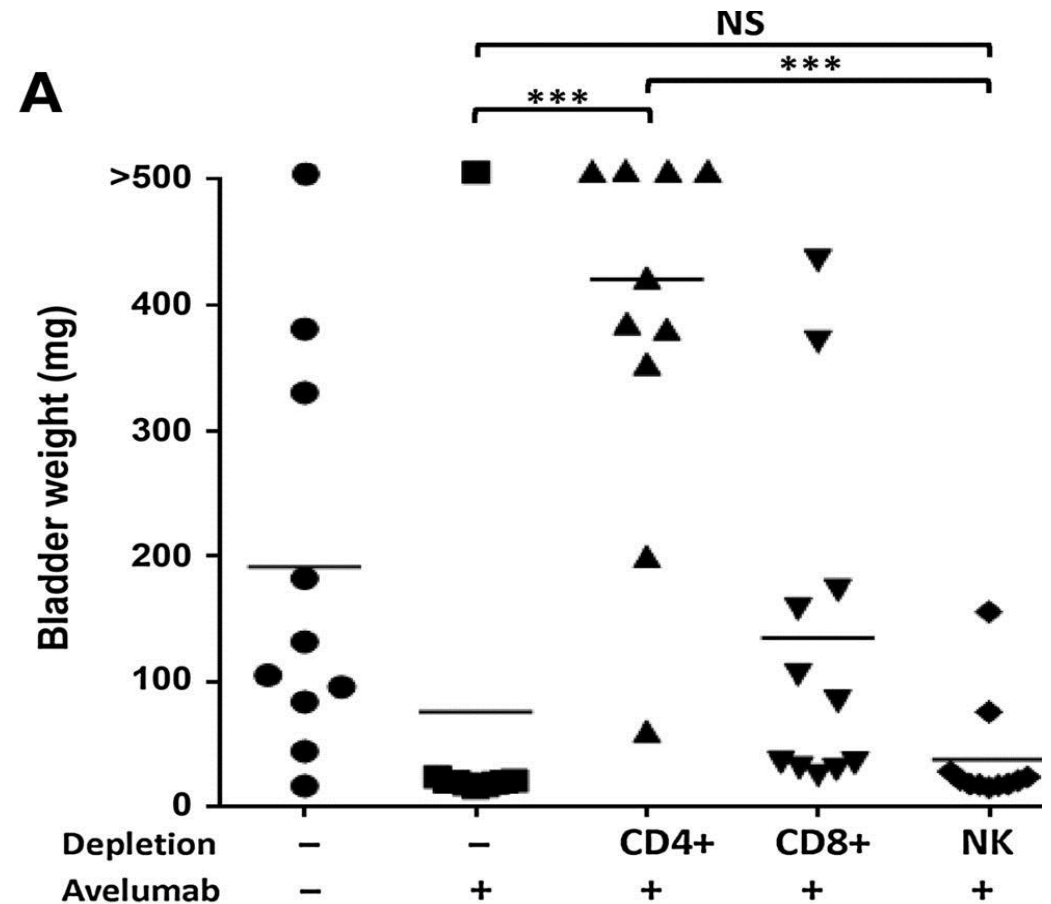
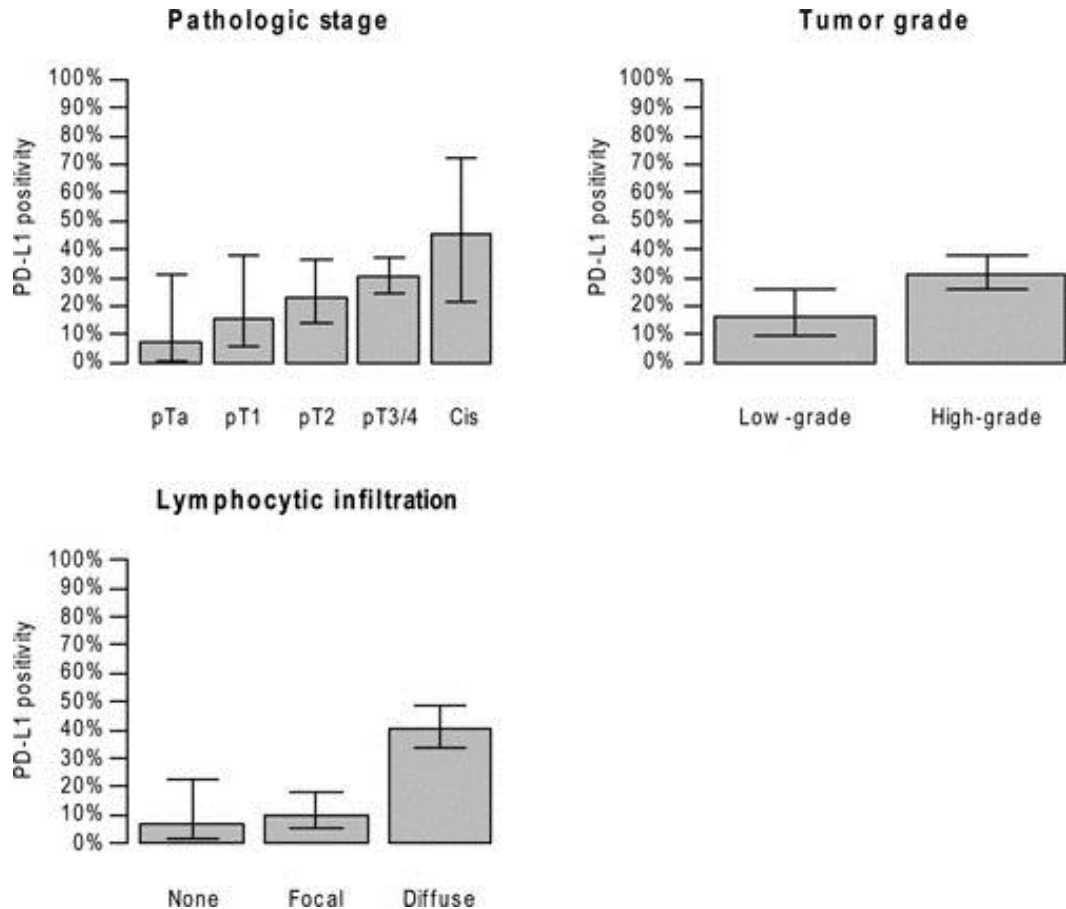
BCG lepší než intravezikální doxorubicin (u Ta a T1): pravděpodobnost přežití bez relapsu po 5 letech 37% vs. 17% (P = 0.015)



Patard J et al. Urology 2001  
Lamm DL et al N Engl J Med 1991



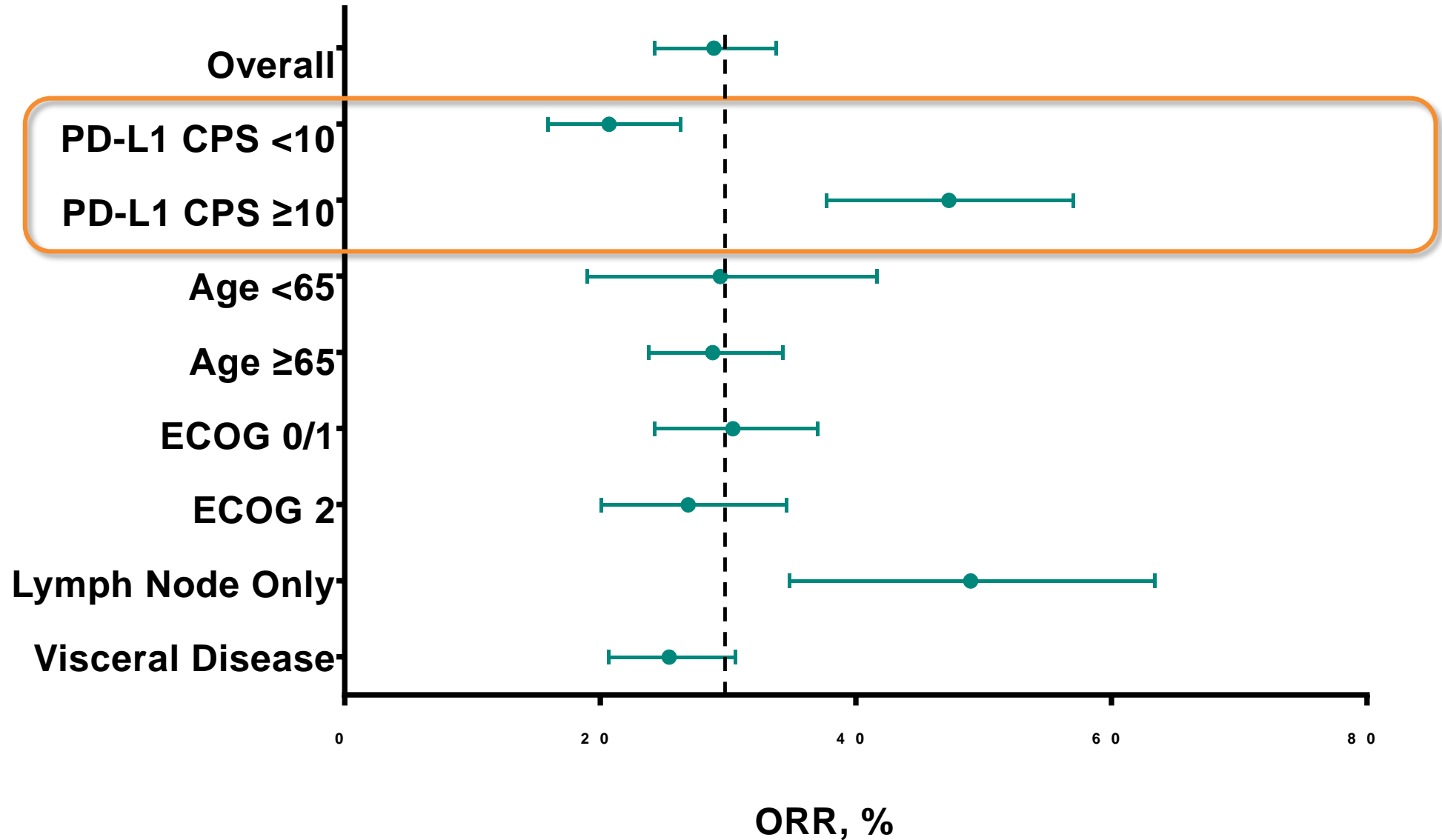
# Nádory bez invaze do svaloviny: anti-PD-L1



# Prediktivní faktory: léčba 1. linie

---

# KEYNOTE-052: First-Line Pembrolizumab for Cisplatin-Ineligible Advanced Urothelial Cancer



# KEYNOTE-052: First-Line Pembrolizumab for Cisplatin-Ineligible Advanced Urothelial Cancer

	<b>N</b>	<b>Events, n (%)</b>	<b>Median OS (95% CI), months</b>
<b>All patients</b>	370	247 (66.8)	11.5 (10.0-13.3)
<b>PD-L1 subgroup</b>			
PD-L1 CPS <10	251	186 (74.1)	10.0 (7.8-11.6)
PD-L1 CPS ≥10	110	57 (51.8)	18.5 (12.2-NR)
<b>Age</b>			
<65 years	68	41 (60.3)	15.7 (6.9-NR)
≥65 years	302	206 (68.2)	11.9 (9.7-12.8)
<b>ECOG performance status</b>			
0/1	214	134 (62.6)	13.1 (11.0-16.8)
2	156	113 (72.4)	9.7 (5.7-11.6)
<b>Metastases location</b>			
Lymph node only	51	22 (43.1)	NR (12.4-NR)
Visceral disease	315	223 (70.8)	10.8 (9.0-11.8)

# Stanovisko FDA a EMA

---

Na základě dat ze studií, signálů o účinnosti a bezpečnosti monoterapie pembrolizumabem a atezolizumabem, došlo **k aktualizaci protokolu studií**

- Monoterapie IO jen u pacientů s vyšší PDL1 expresí
- Léčba IO + chemoterapie zůstává bez ohledu na PD-L1 expresi

FDA & EMA následně **upravila již schválené indikace** pembro a atezo v monoterapii u pacientů v léčbě UC 1.linie nevhodných pro cisplatinu:

- Pembro – pouze pacienti s CPS  $\geq 10$
- Atezo – pouze pacienti s IC  $\geq 5\%$
- PD-L1 expresi dle těchto cut-off má cca 30% pacientů

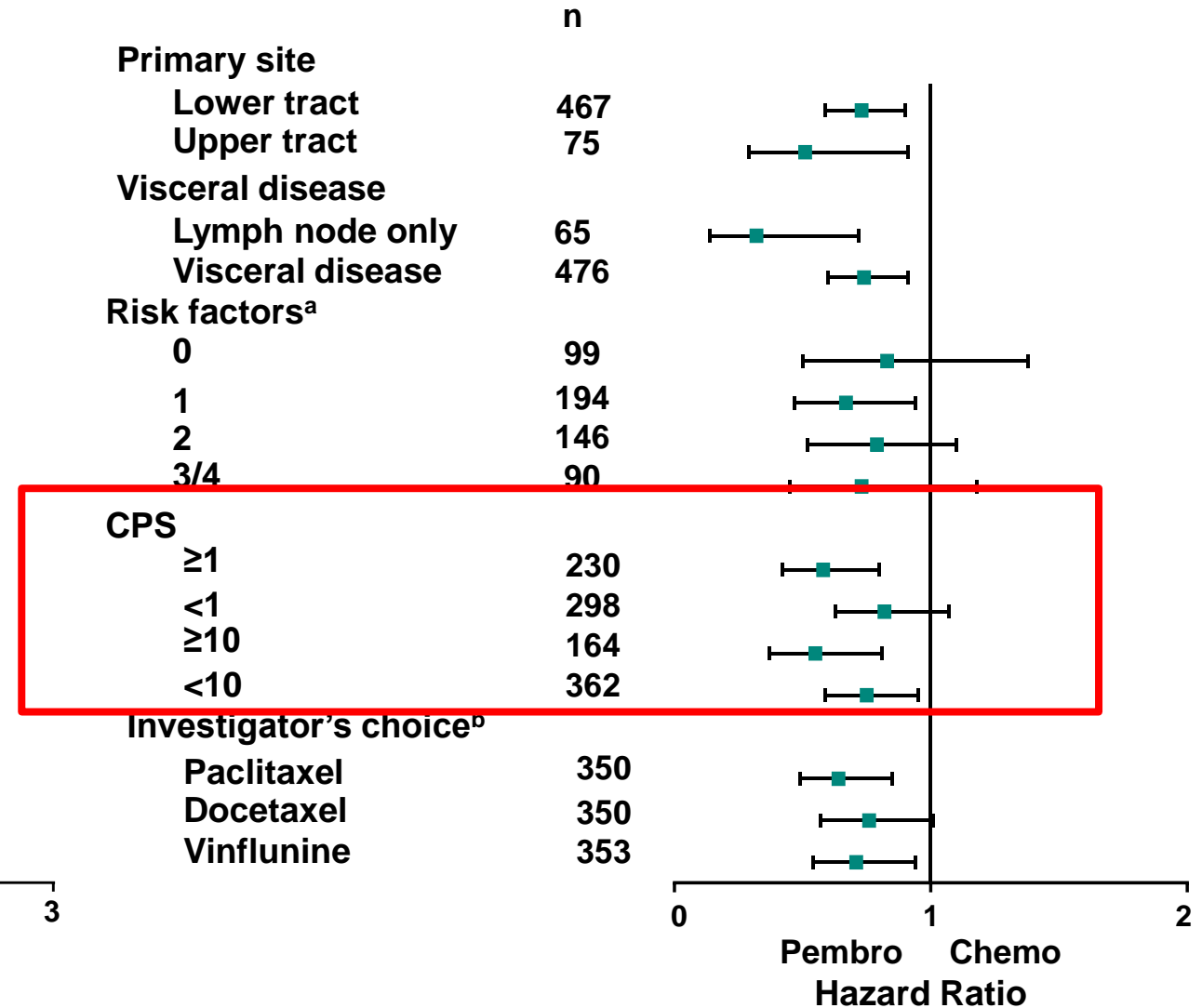
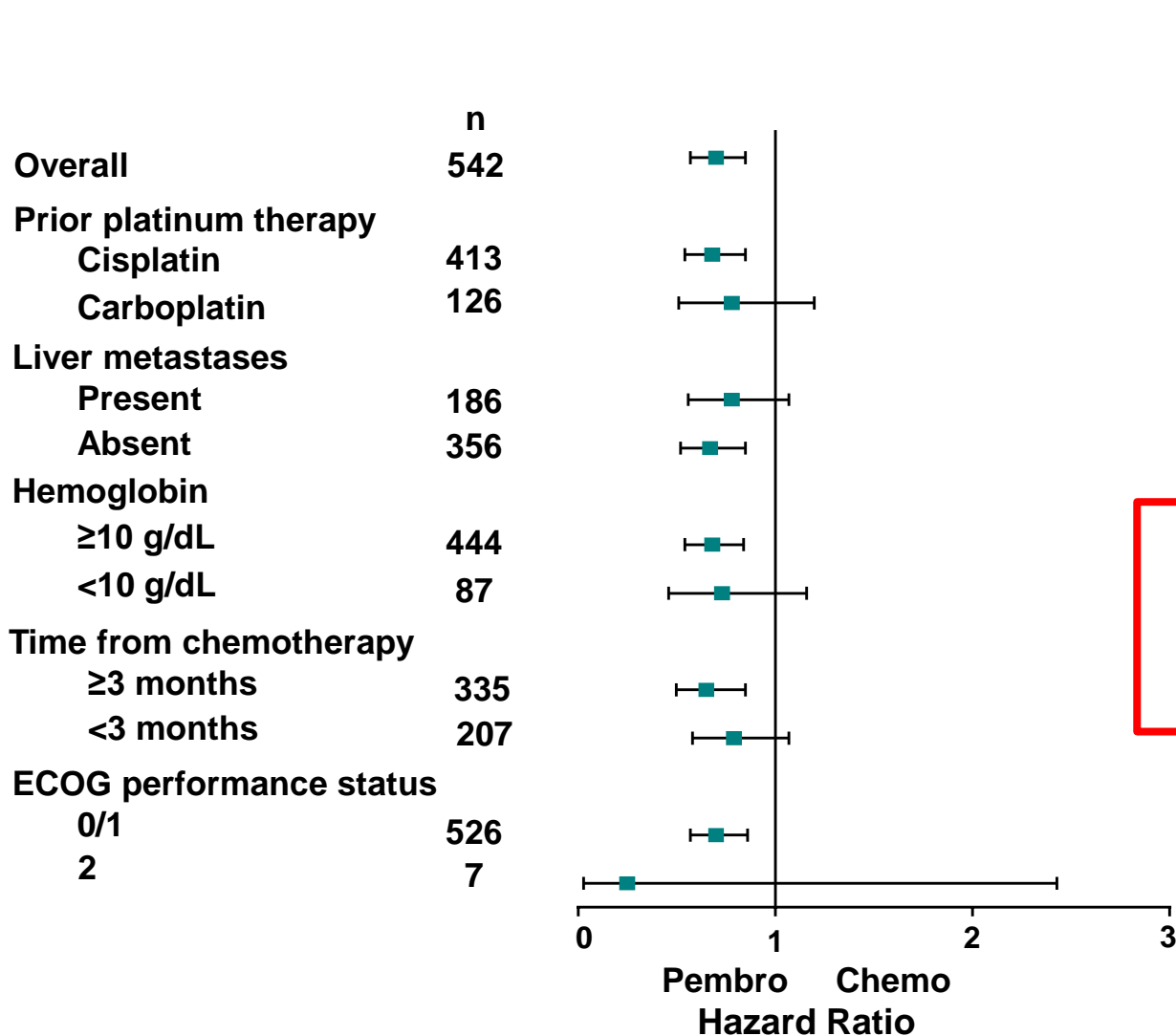
**Léčba 2. linie UC zůstává beze změn** – léčba UC bez ohledu na PD-L1 expresi

- Míra PD-L1 exprese ve 2.linii UC není prediktorem účinnosti check point inhibitorů

# Prediktivní faktory: léčba dalších linií

---

# Pembrolizumab, další linie (f3, Keynote-045)



# Atezolizumab, 2. linie (f3, IMVigor211)

OS in primary and biomarker-evaluable pts.

Population	Atezo median OS (mo)	Chemo median OS (mo)	OS HR (95% CI) <sup>a</sup>
IC2/3 <sup>b</sup> (n = 234) <sup>1</sup>	11.1	10.6	0.87 (0.63, 1.21)
IC1/2/3 <sup>c</sup> (n = 625) <sup>1</sup>	8.9	8.2	0.87 (0.71, 1.05)
ITT (N = 931) <sup>1</sup>	8.6	8.0	0.85 (0.73, 0.99)
tGE3 high (n = 397) <sup>d</sup>	9.2	9.3	0.77 (0.61, 0.98)
TMB high (n = 274) <sup>e</sup>	11.3	8.3	0.68 (0.51, 0.90)

Median scores for tGE3 (*IFNG*, *CD274*, *CXCL9*)– and TMB (mutations/MB)–defined assessment cutoffs.

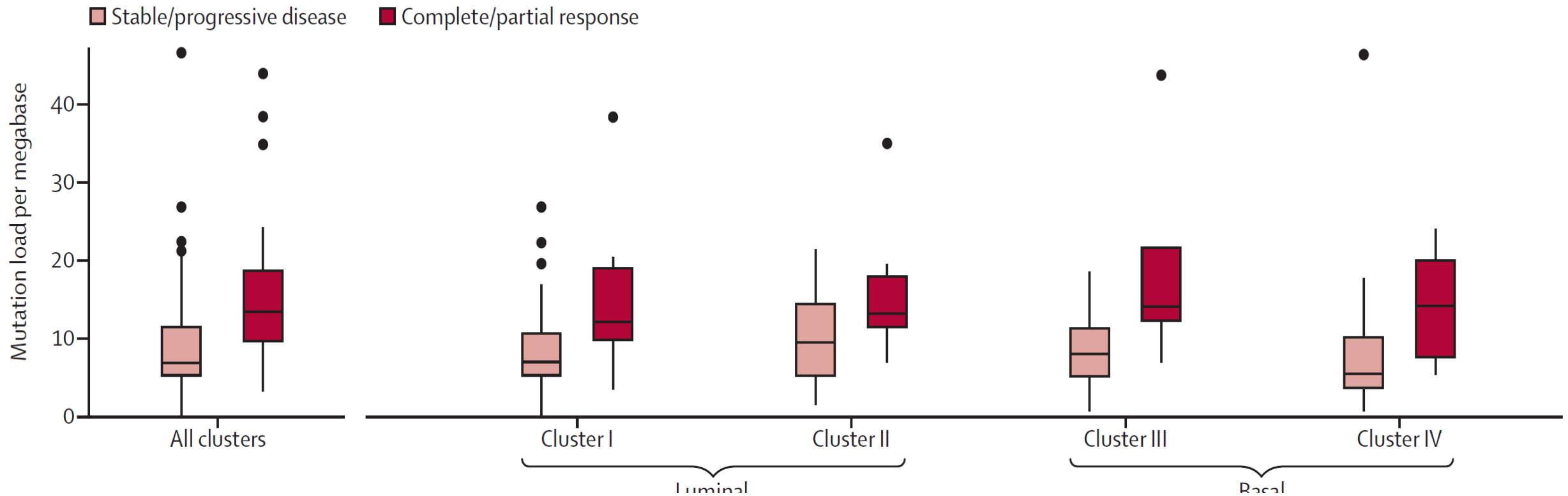
<sup>a</sup> HRs for IC1/2/3, ITT and biomarker-evaluable pts are provided for descriptive purposes only

PD-L1 expression on immune cells (IC; VENTANA SP142 IHC assay): <sup>b</sup> ≥ 5% or <sup>c</sup> ≥ 1%

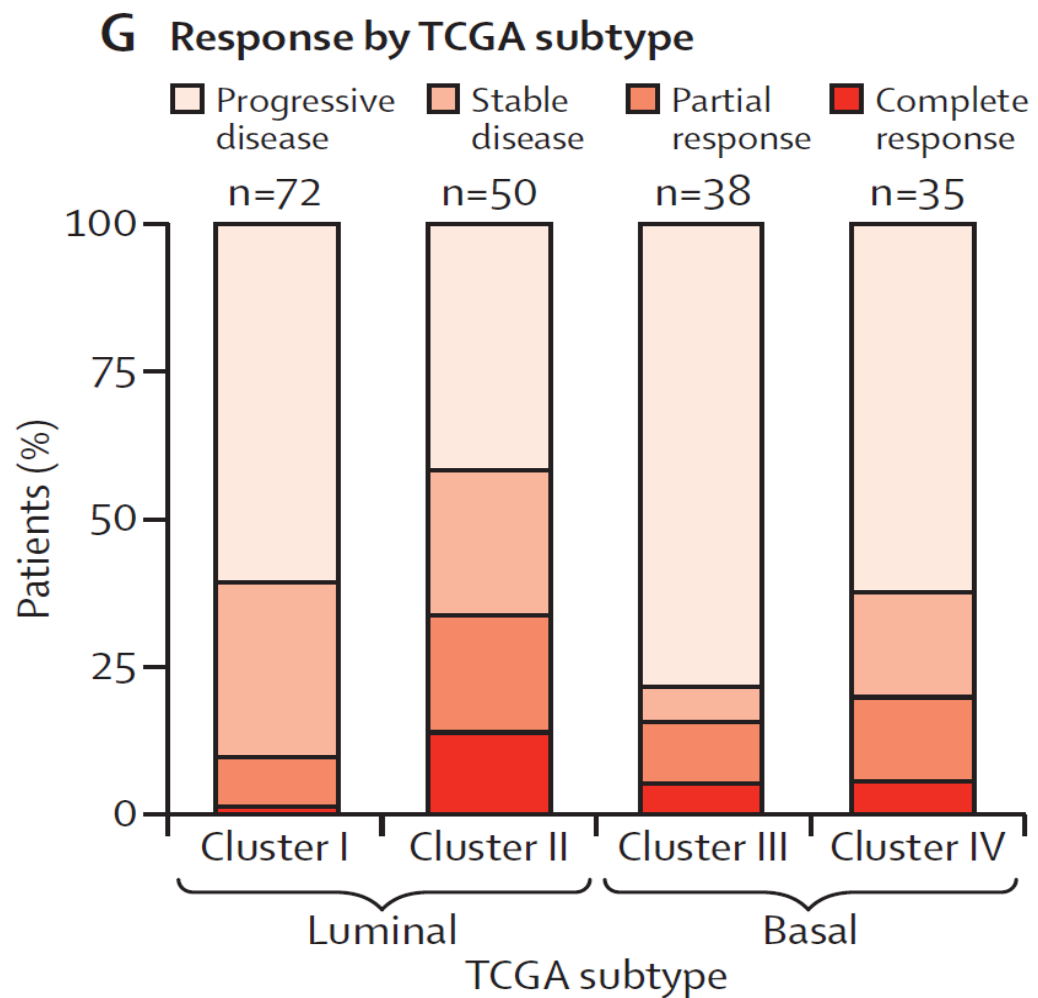


# Atezolizumab: další linie (f2, IMvigor 210)

H Mutation load by TCGA subtype and response



# Atezolizumab: další linie (f2, IMvigor 210)



# Biomarkery: závěry

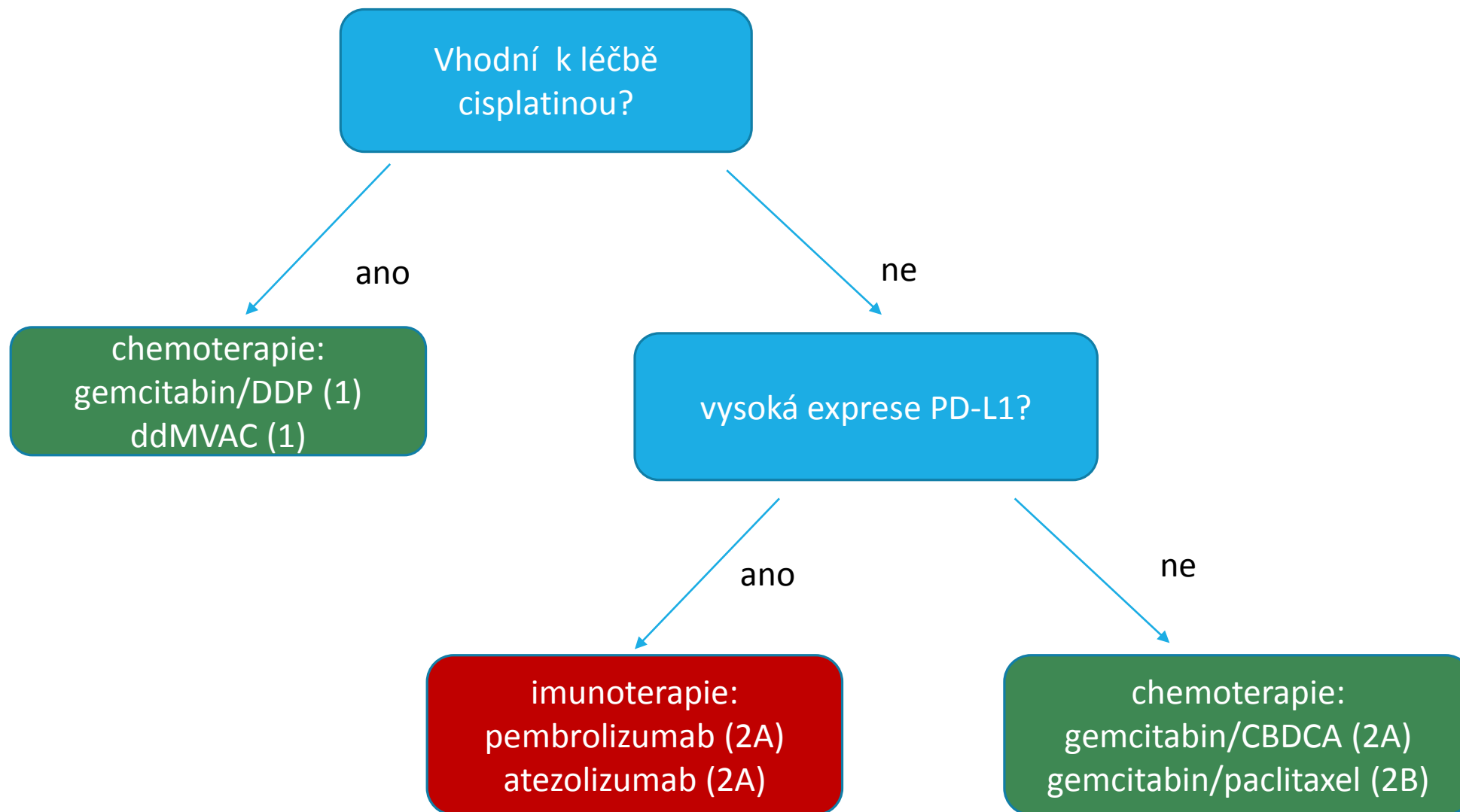
---

- Pro léčbu 1. linie je biomarkerem exprese PD-L1 (jen u monoterapie)
- Pro léčbu 2. linie není shoda

# Imunoterapie uroteliálních karcinomů: současnost a budoucnost

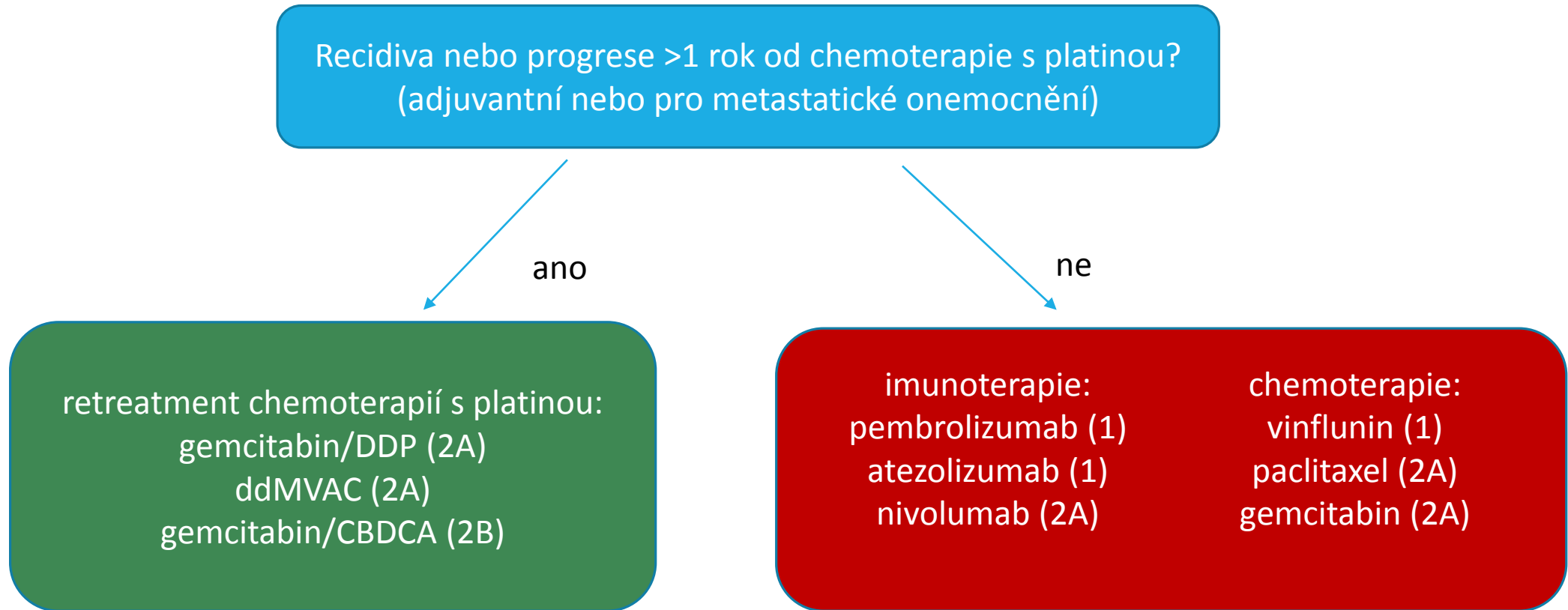
---

# Algoritmus léčby 2019: terapie 1. linie



# Algoritmus léčby 2019:

## Uroteliální karcinomy: terapie po progresi na chemoterapii s platinovým cytostatikem (cDDP, CBDCA)



# Imunoterapie uroteliálních karcinomů: metastatické nádory

PD-1/PD-L1

PD-1/PD-L1

PD-1/PD-L1

PD-1/PD-L1

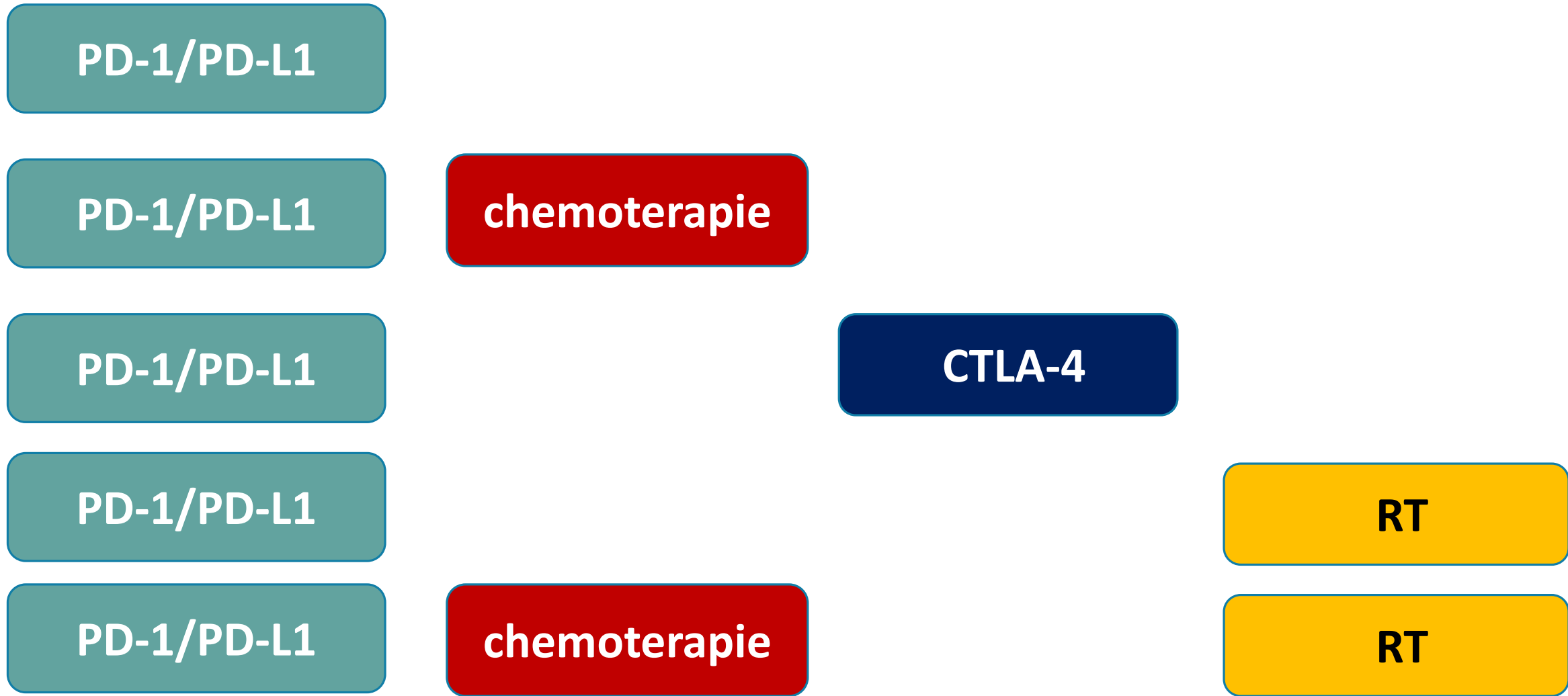
chemoterapie

chemoterapie

CTLA-4

CTLA-4

# Imunoterapie uroteliálních karcinomů: nádory s invazí svaloviny (adjuvance, neoadjuvance, záchovné protokoly)





# Imunoterapie uroteliálních karcinomů: nádory bez invaze do svaloviny

PD-1/PD-L1

PD-1/PD-L1

BCG

---

Děkuji za pozornost.

