

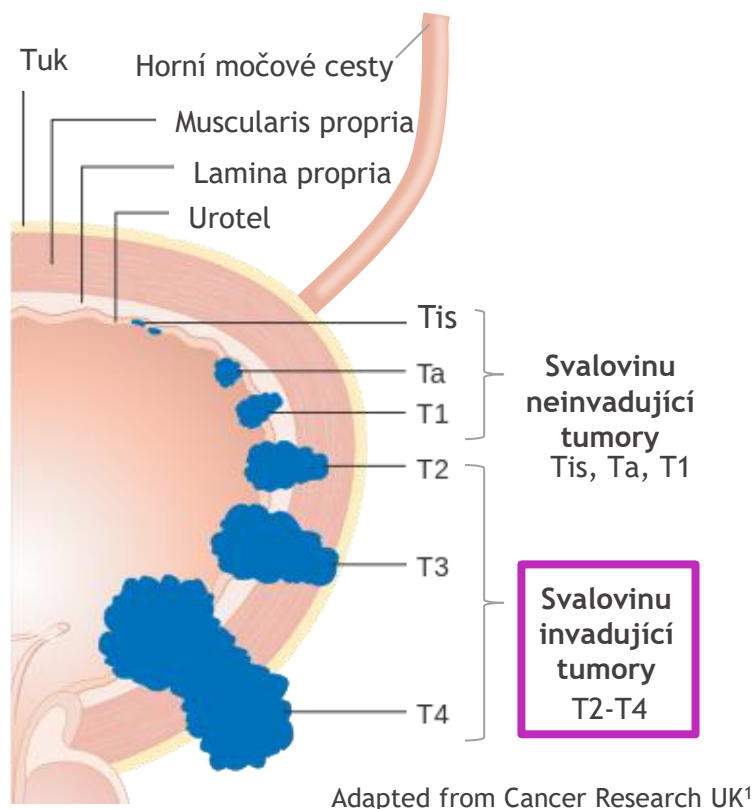
Adjuvantní imunoterapie uroteliálního karcinomu - jak si dnes stojíme

Prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA

Onkologická a radioterapeutická klinika

FN Plzeň

Přehled a východisko



- zhruba 25 % pacientů s BC má v čase diagnózy MIUC²
- ~50 % pacientů s MIUC progreduje do mUC³
- Svalovinu invadující UC (stadium \geq T2) je závažné onemocnění s mírou 5letého přežití zhruba 50 %⁴
- Většina případů vzniká v přechodném epitelu (TCC), ale vyskytují se i další histologické typy - dlaždicobuněčný (spinocelulární), adenokarcinom, malobuněčný, sarkom...⁵
- BC je nejprve stratifikován podle přítomnosti či nepřítomnosti invaze do svalové vrstvy stěny měchýře (T2-T4)⁴
- Nádory mohou vznikat i v močovodu mezi ledvinovou pánvičkou a močovým měchýřem (UTUC). Zde není svalovina a histologicky se jedná o TCC⁶

Staging karcinomu močového měchýře⁷

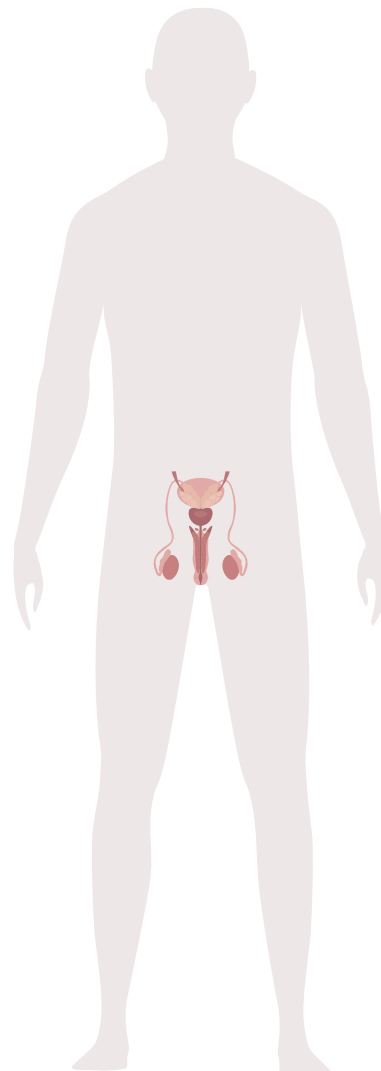
- Klinický staging založený na vyšetření, zobrazovacích metodách a biopsii určuje primární způsob léčby
- Histopatologický staging se provádí po operaci a poskytuje přesnější informace o prognóze a je důležitý pro následný terapeutický plán

Příznaky BC přítomné u všech stadií BC

✓ Krev v moči (hematurie)

✓ Močení mnohem častěji, než je obvyklé

✓ Bolest a pálení v průběhu močení



✓ Nutkání k močení, ačkoli měchýř není plný

✓ Obtížné močení, slabý proud moči

✓ Časté noční močení

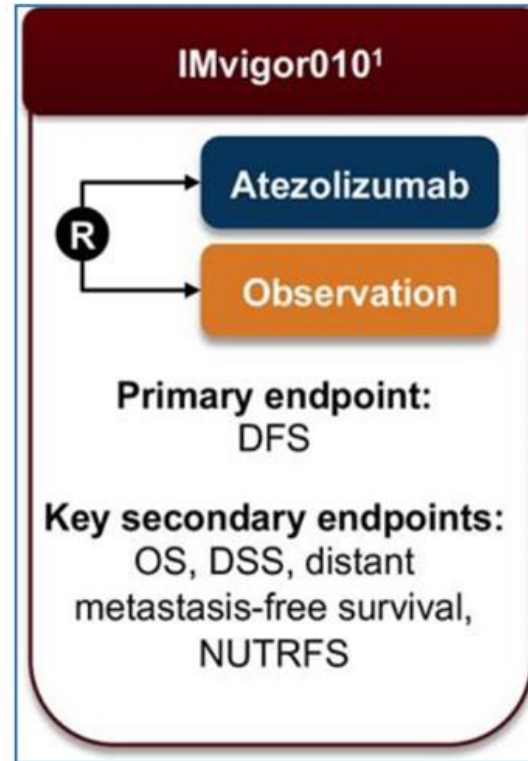
Současný algoritmus léčby lokálně pokročilého tumoru močového měchýře

- 1) TURBT
- 2) neoadjuvantní chemoterapie
- 3) radikální cystektomie a lymfadenektomie
- 4) adjuvantní chemoterapie nebo imunoterapie, pokud nebyla neoadjuvantní
- 5) zvážit radioterapii
- 6) sledování

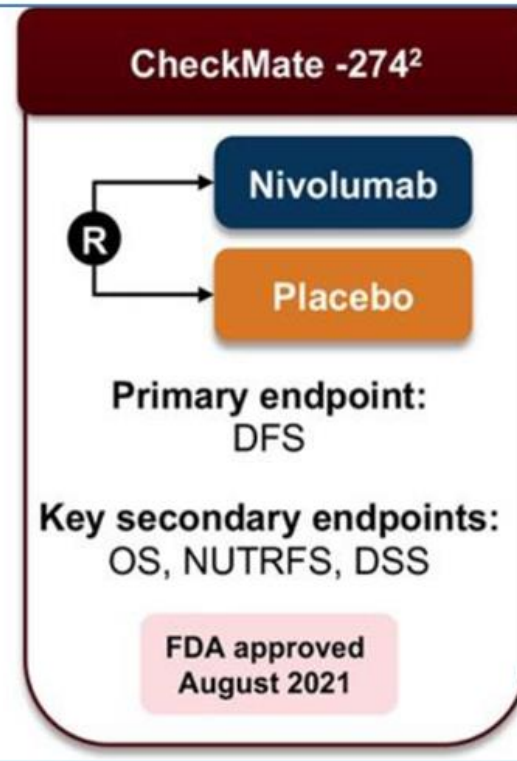
Současný stav lokálně pokročilého tumoru močového měchýře - kam míříme v adjuvanci?

Adjuvantní IO

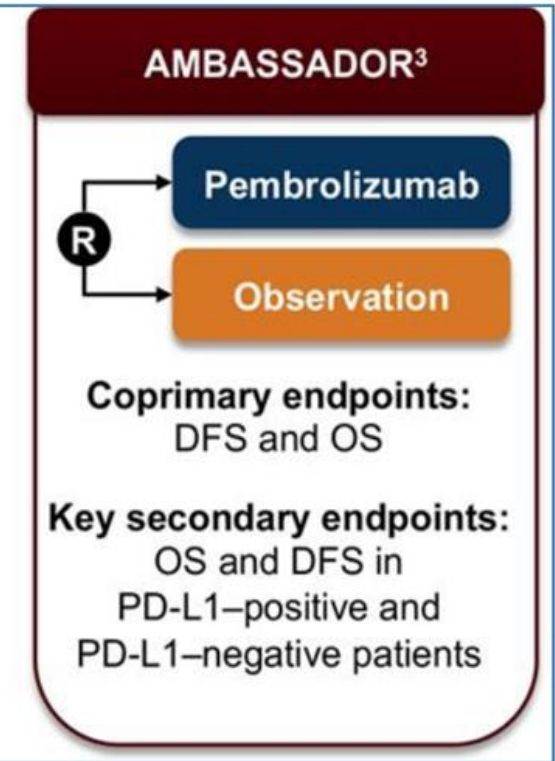
X



✓



X?



Extended follow-up results from the CheckMate 274 trial

[Matthew D. Galsky](#),¹ Johannes Alfred Witjes,² Jürgen E. Gschwend,³ Michael Schenker,⁴ Begoña P. Valderrama,⁵ Yoshihiko Tomita,⁶ Aristotelis Bamias,⁷ Thierry Lebret,⁸ Shahrokh F. Shariat,⁹ Se Hoon Park,¹⁰ Mads Agerbaek,¹¹ Gautam Jha,¹² Frank Stenner,¹³ Santanu Dutta,¹⁴ Federico Nasroulah,¹⁴ Joshua Zhang,¹⁴ Lynne Brophy,¹⁴ Dean F. Bajorin¹⁵

¹Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY; ²Radboud University, Nijmegen, the Netherlands; ³Technical University Munich, Munich, Germany; ⁴Sf. Nectarie Oncology Center, Craiova, Romania; ⁵Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; ⁶Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan; ⁷National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ⁸Hôpital Foch, Paris-Saclay University UVSQ, Versailles, France; ⁹Medical University of Vienna, Vienna General Hospital, Vienna, Austria; ¹⁰Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, South Korea; ¹¹Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ¹²M Health Fairview Clinics and Surgery Center, Minneapolis, MN; ¹³University Hospital Basel, Basel, Switzerland; ¹⁴Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ; ¹⁵Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

Východisko

- NIVO je na základě publikovaných výsledků studie CheckMate 274 standardem léčby pacientů s vysoce rizikovým svalovinu invadujícím uroteliálním karcinomem (MIUC) po radikální operaci^{1,2}
- Studie fáze III CheckMate 274 splnila oba primární cíle
 - Po minimálním sledování v délce 5,9 měsíce (medián sledování 20,9 měsíce pro NIVO a 19,5 měsíce pro PBO) došlo ke zlepšení DFS u NIVO versus PBO v ITT populaci (HR, 0.70; 98.22% CI, 0.55-0.90; $P < 0.001$) i v populaci pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ (HR, 0.55; 98.72% CI, 0.35-0.85; $P < 0.001$)²
- Zde prezentovány výsledky po minimální délce sledování 31,6 měsíce (medián délky sledování 36,1 měsíce)

Design studie

- CheckMate 274 je dvojitě slepá randomizovaná multicentrická studie fáze III, sledující adjuvantní podání nivolumabu versus placebo u pacientů s vysoce rizikovým MIUC^a

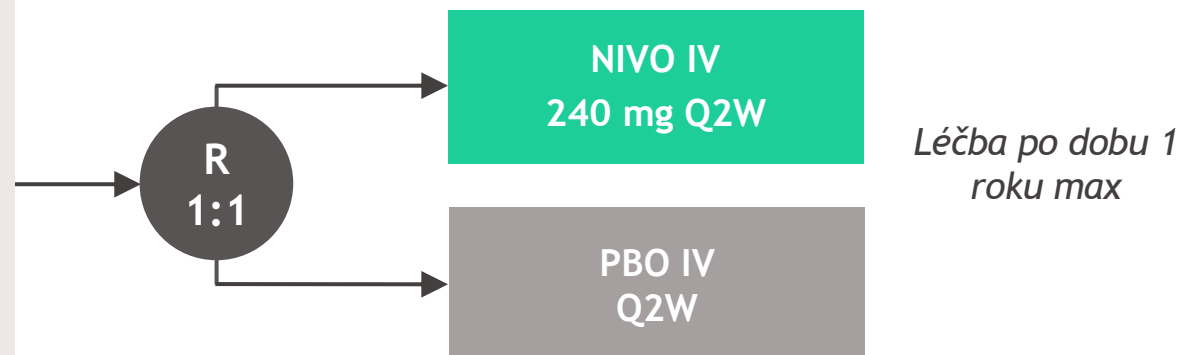
N = 709

Klíčová vstupní kritéria

- Pacienti s ypT2-ypT4a nebo ypN+ MIUC po neoadjuvantní CHT s cisplatinou
- Pacienti s pT3-pT4a nebo pN+ MIUC bez neoadjuvantní CHT s cisplatinou a nevhodní nebo odmítající adjuvantní CHT s cisplatinou
- Radikální výkon max. 120 dnů před randomizací
- Stav bez onemocnění v průběhu 4 týdnů po randomizaci

Stratifikační faktory

- PD-L1 status TC ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ nebo neurčité)^b
- Předchozí neoadjuvantní CHT s cisplatinou
- Uzlinové postižení



Median (rozsah) sledování^c (ITT populace)

36.1 (0.0-75.3) měsíce (37.4 měsíce NIVO, 33.9 měsíce PBO)

Minimální délka sledování^d (ITT populace) 31.6 měsíce

Median (rozsah) sledování^c (PD-L1 $\geq 1\%$ populace)

37.1 (0.0-75.3) měsíce (39.8 měsíce NIVO, 33.3 měsíce PBO)

Uzamčení databáze 20. října 2022

^aNCT02632409. ^bDefined by the percent of positive tumor cell membrane staining in a minimum of 100 evaluable tumor cells using the validated Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx immunohistochemistry assay. ^cDefined as time between randomization date and last known date alive (for patients who are alive) and death. ^dDefined as time from clinical cut-off date to last patient's randomization date. ^eOS will be assessed at a future database lock. OS and DSS data are not presented.

DMFS, distant metastasis-free survival; DSS, disease-specific survival; HRQoL, health-related quality of life; IV, intravenous; NUTRFS, non-urothelial tract recurrence-free survival; OS, overall survival; PFS2, second progression-free survival; Q2W, every 2 weeks; R, randomized.

Primární cíl: DFS u všech randomizovaných (ITT populace) a DFS u všech randomizovaných s expresí PD-L1 na TC $\geq 1\%$

Sekundární cíle: NUTRFS, DSS a OS^e

Exploratorní cíle: DMFS, PFS2, bezpečnost, HRQoL

Výchozí demografická charakteristika pacientů¹

	NIVO (N = 353)	PBO (N = 356)
Průměrný věk (rozsah), roky	65.3 (30-92)	65.9 (42-88)
Muži, %	75	77
Etnická skupina, %		
běloši	75	76
Asiaté	23	21
černoši	1	1
ostatní/neuvedeno	2	2
ECOG PS, ^a %		
0	63	62
1	35	35
2	2	3
Lokalizace tumoru při prvotní diagnóze, %		
Močový měchýř	79	79
Ledvinová pánvička	12	15
Močovod	8	6
Exprese PD-L1 ≥ 1% na TC při randomizaci, %	40	40
Předchozí neoadjuvantní cisplatina, %	43	44
Patologický T stage při resekci, ^{b,c} %		
pT0-2	23	24
pT3	58	57
pT4a	16	17
Uzlinové postižení při resekci, ^c %		
N+	47	47
N0/x, < 10 uzlin vyšetřeno	27	28
N0, ≥ 10 uzlin vyšetřeno	26	25

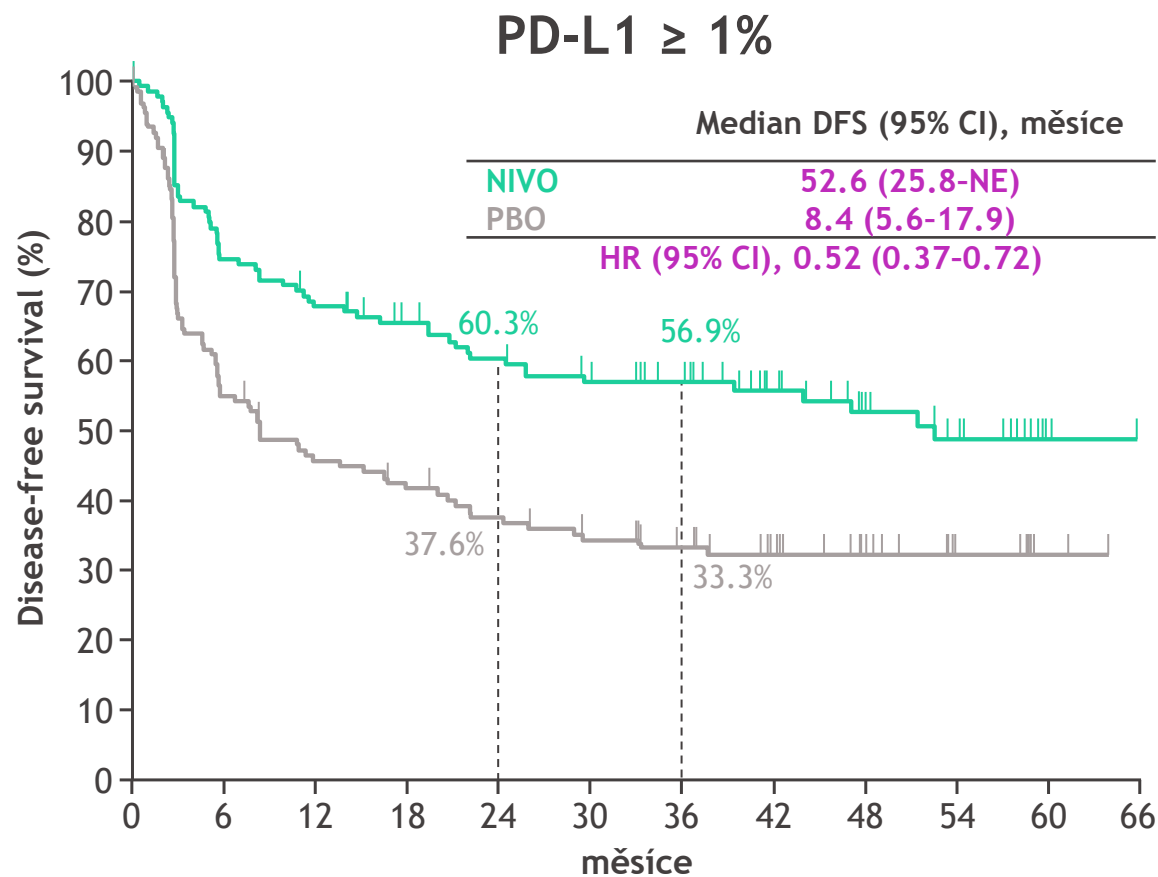
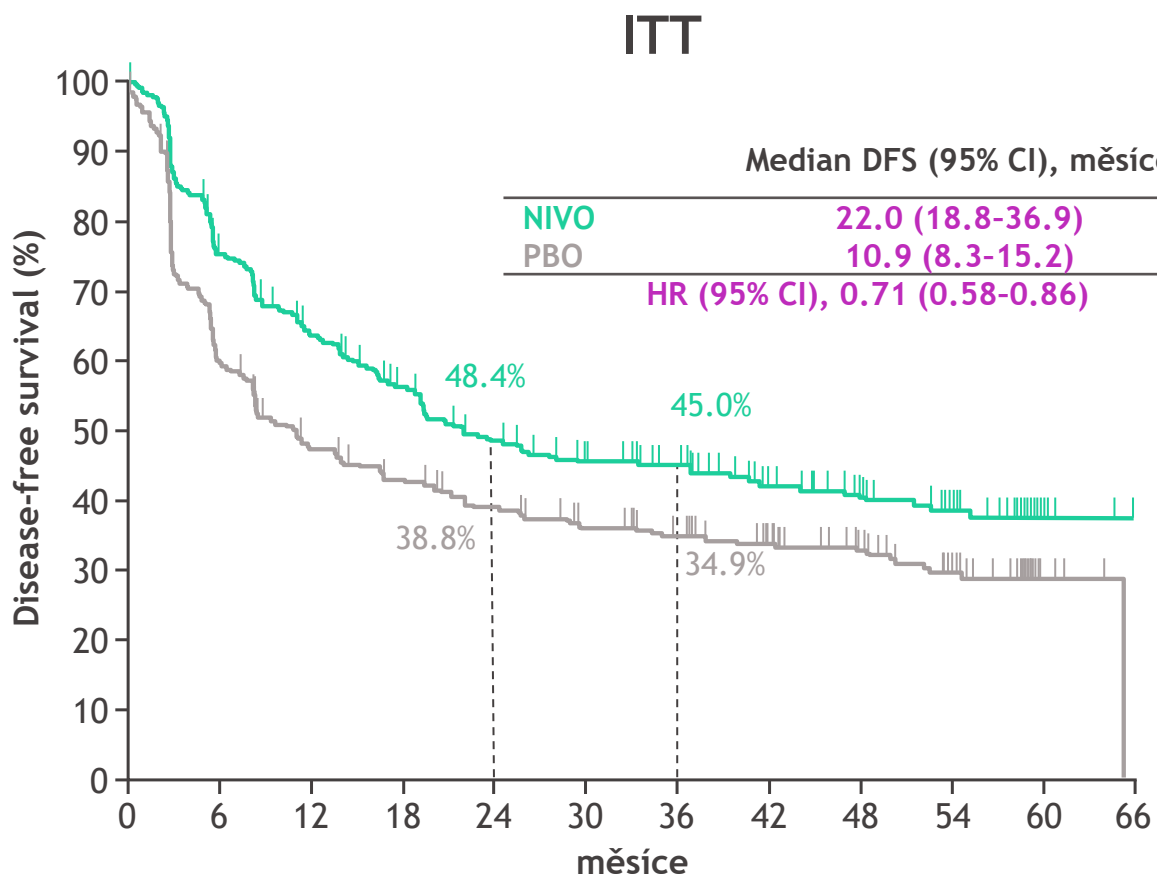
^aNot reported for 1 patient in the PBO arm. ^bpTX in 1% of patients in the NIVO arm; pTis in 1% of patients in the NIVO arm and 1% of patients in the PBO arm. ^cNot reported for 1 patient each in the NIVO and PBO arm.

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IVRS, interactive voice-response system.

1. Bajorin DF, et al. *N Engl J Med* 2021;384:2102-2114.

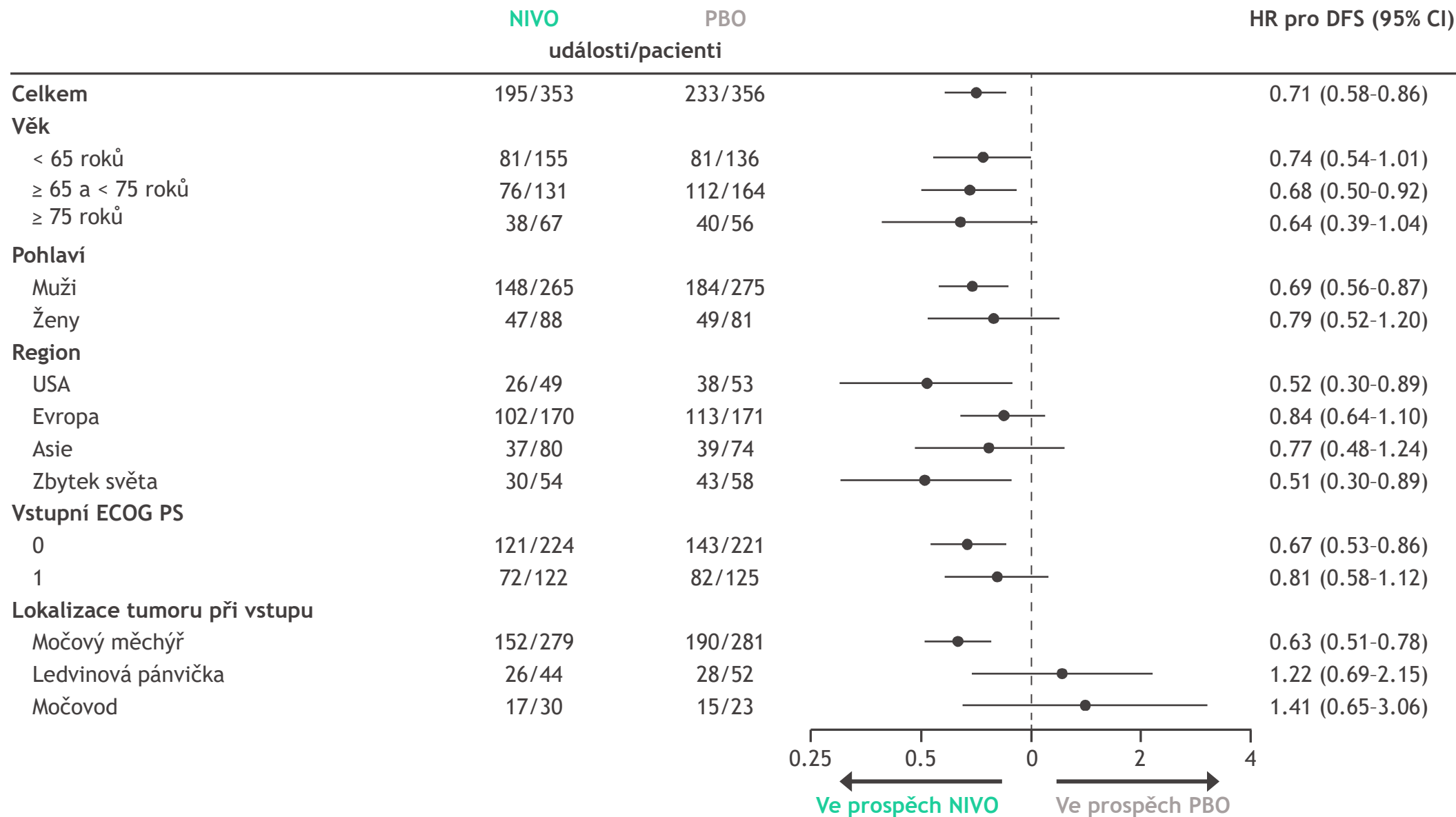
Přežití bez onemocnění (DFS, primární cíl)

- Pokračující DFS benefit pro NIVO versus PBO jak v ITT populaci, tak v populaci s expresí PD-L1 ≥ 1%

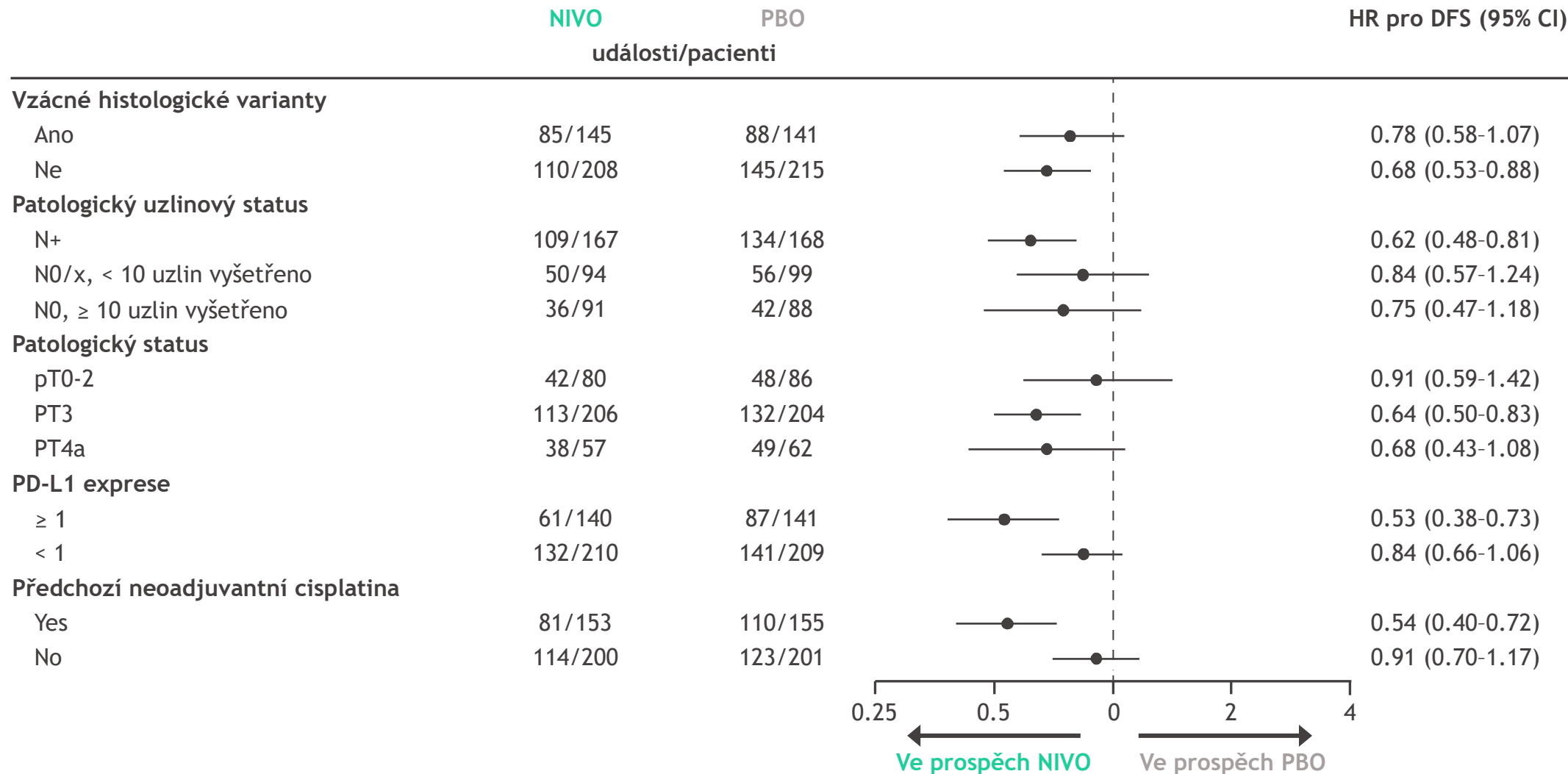


Minimum follow-up in the ITT population, 31.6 months. DFS was defined as the time between the date of randomization and the date of first recurrence (local urothelial tract, local non-urothelial tract or distant) or death. NE, not estimable.

DFS v jednotlivých podskupinách ITT populace

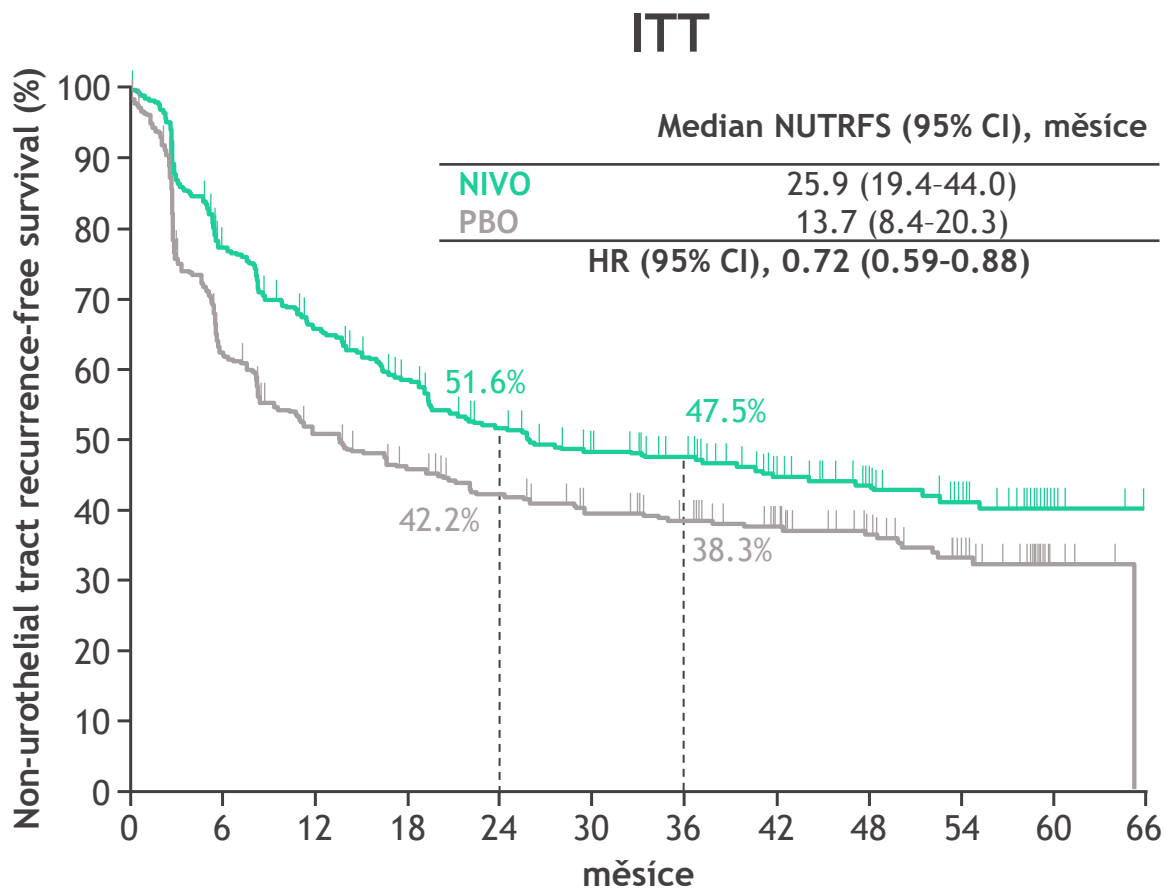


DFS v jednotlivých podskupinách ITT populace



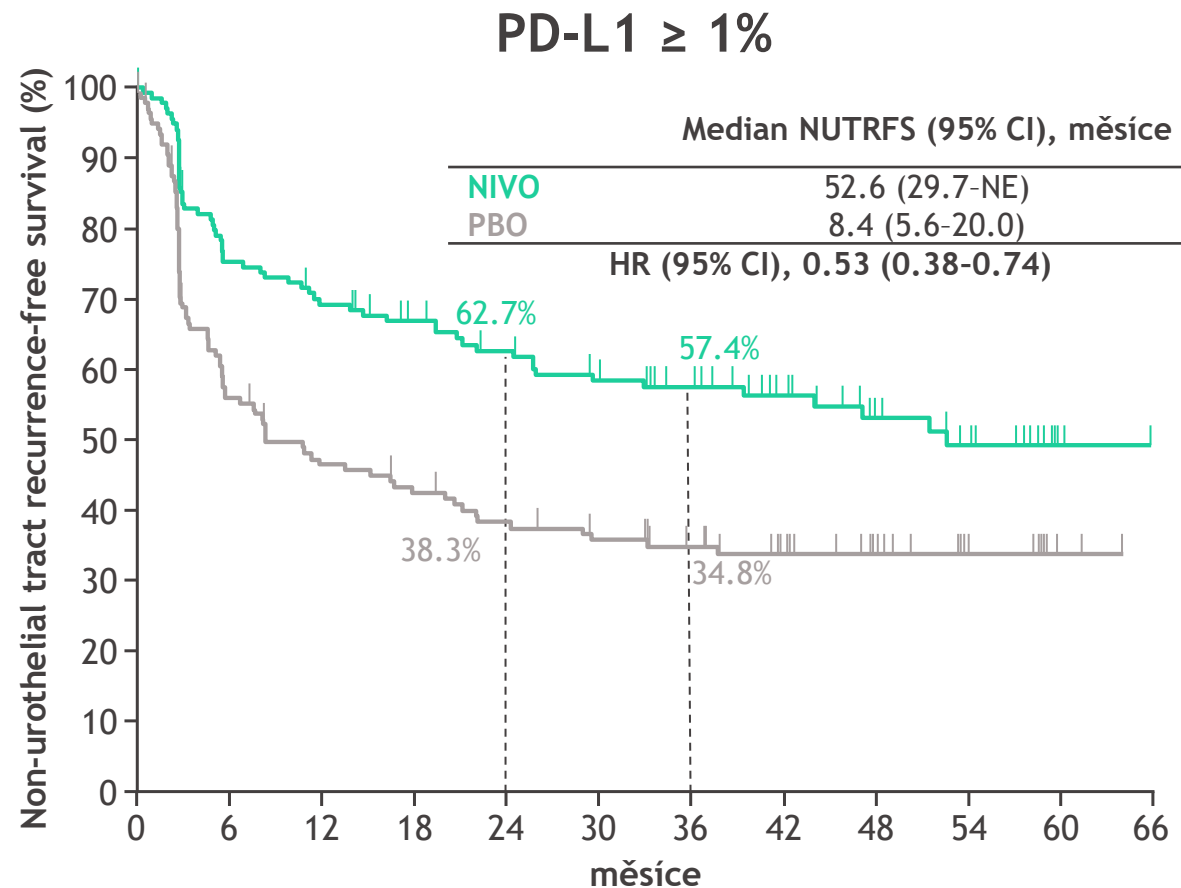
Přežití bez rekurence mimo uroteliální trakt (NUTRFS)

- Pokračující NUTRFS benefit pro NIVO versus PBO jak v ITT populaci, tak v populaci s expresí PD-L1 expresí $\geq 1\%$



V riziku

NIVO	353	258	212	181	155	136	116	87	59	45	4	0
PBO	356	213	163	143	128	114	99	84	63	42	6	0



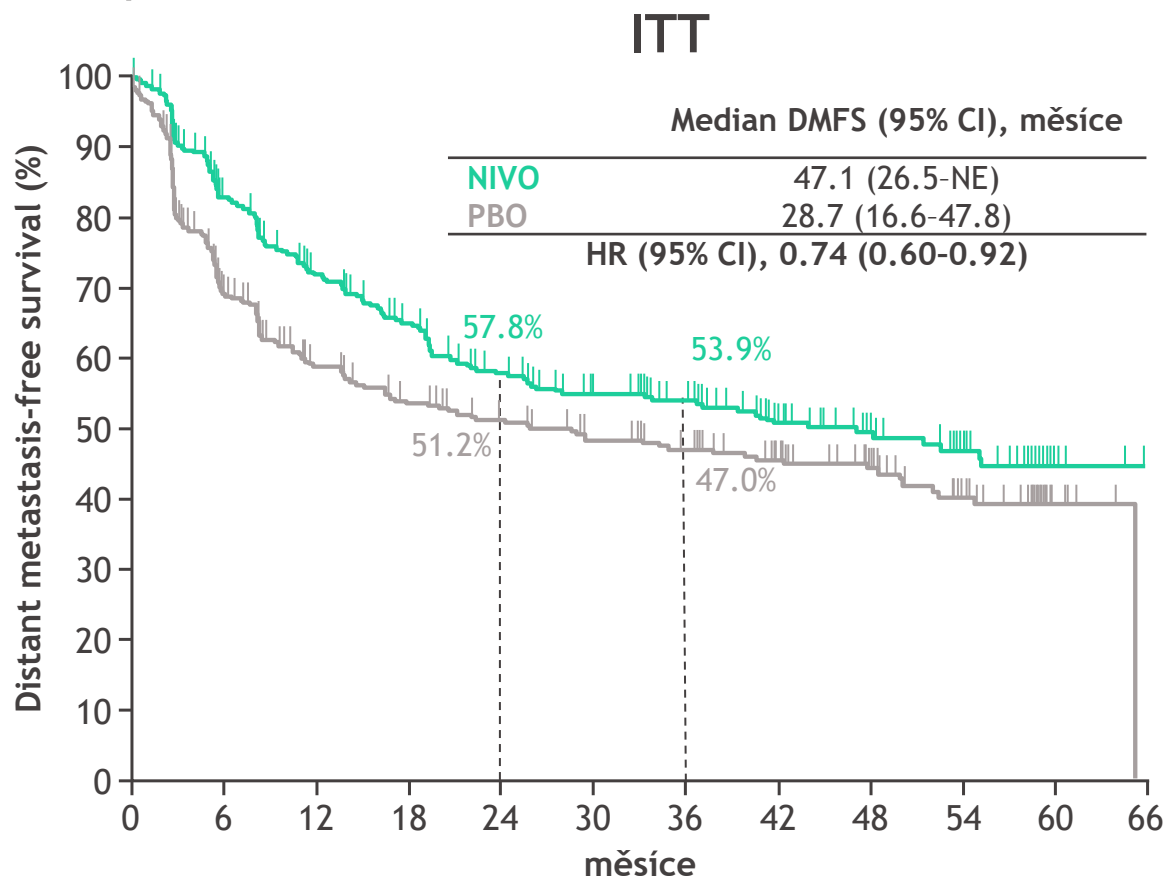
V riziku

NIVO	140	100	90	81	74	65	55	42	29	23	2	0
PBO	142	74	58	52	46	41	35	27	19	10	2	0

Minimum follow-up in the ITT population, 31.6 months. NUTRFS was defined as the time between the date of randomization and the date of first local non-urothelial tract or distant recurrence or death.

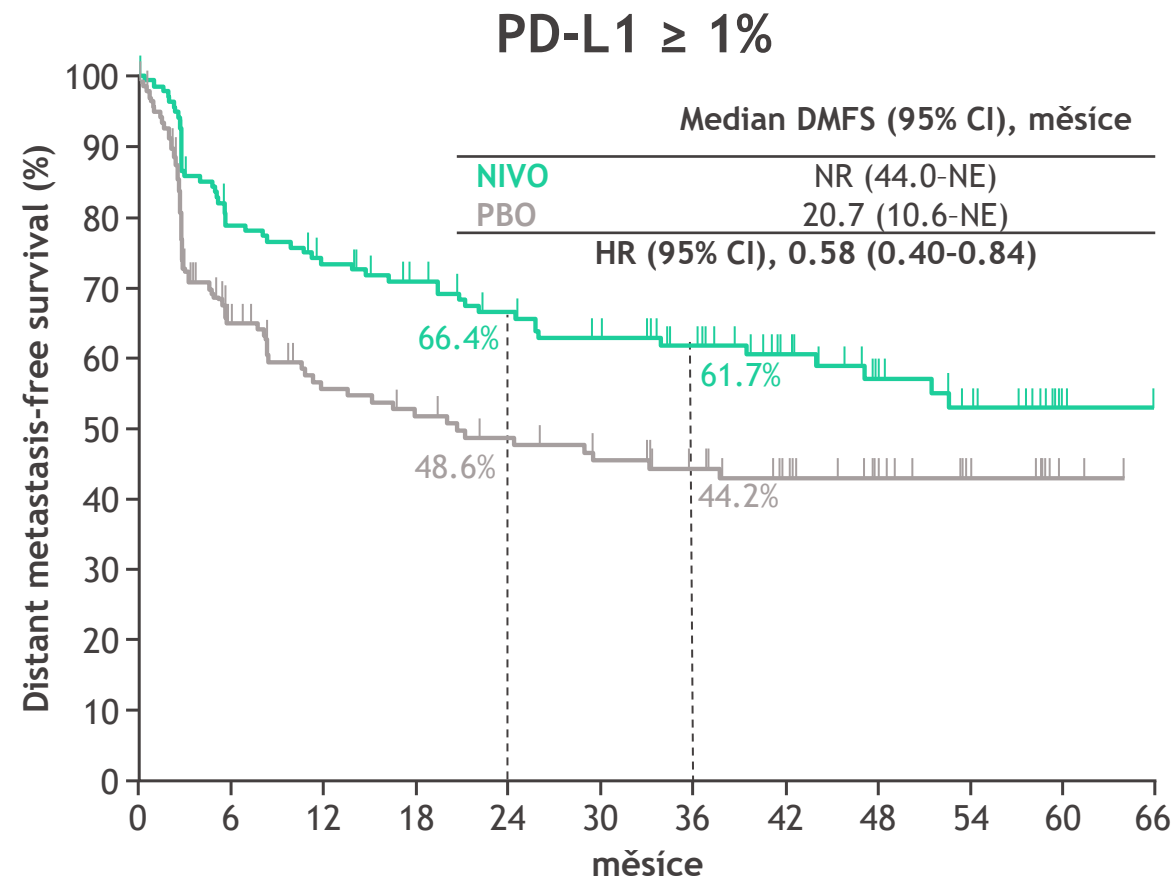
Přežití bez vzdálených metastáz (DMFS)

- Pokračující DMFS benefit pro NIVO versus PBO jak v ITT populaci, tak v populaci s expresí PD-L1 expresí $\geq 1\%$



V riziku

NIVO	353	261	216	185	158	138	117	88	60	46	4	0
PBO	356	217	164	143	128	115	100	84	63	42	6	0



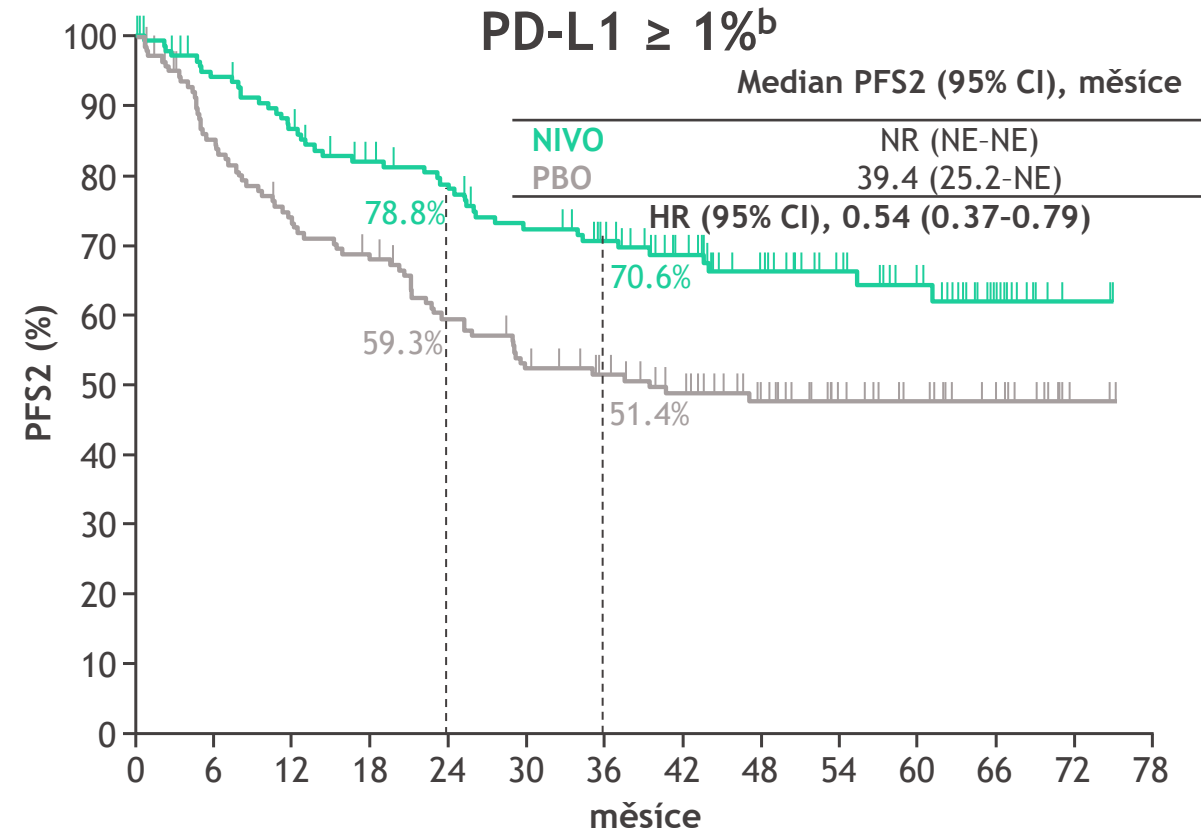
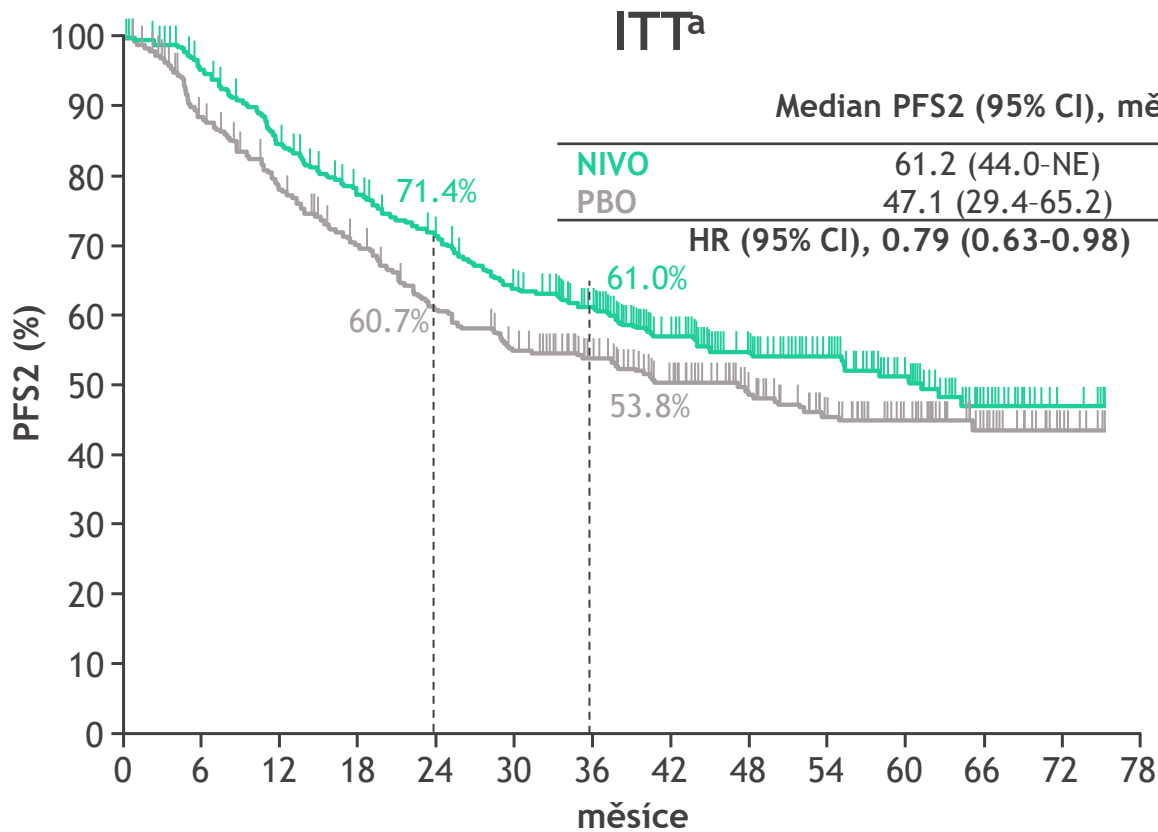
V riziku

NIVO	140	101	91	82	74	66	55	42	29	23	2	0
PBO	142	76	58	52	46	41	35	27	19	10	2	0

Minimum follow-up in the ITT population, 31.6 months. DMFS was defined as the time between the date of randomization and the date of first distant recurrence (non-local) or date of death. NR, not reached.

Další přežití bez progrese onemocnění (PFS2)

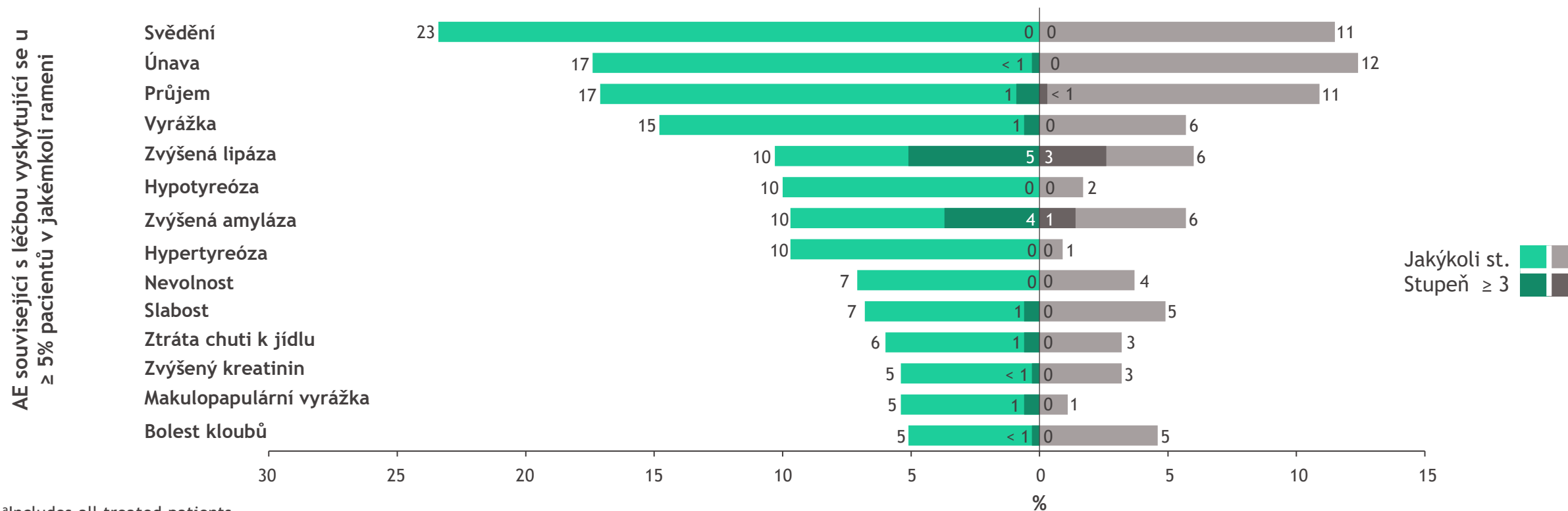
- PFS2 (čas od randomizace do progrese na následné systémové terapii, začátku druhé následné systémové terapie nebo úmrtí) je delší pro NIVO versus PBO v obou definovaných populacích



^aSubsequent systemic therapies categorized as “adjuvant” (n = 6) were not considered in PFS2 derivation. ^bSubsequent systemic therapies categorized as “adjuvant” (n = 2) were not considered in PFS2 derivation. Minimum follow-up in the ITT population, 31.6 months. PFS2 was defined as the time from randomization to the date of investigator-defined disease progression after the subsequent next-line systemic anticancer therapy, or the start of second subsequent next-line systemic anticancer therapy, or death due to any cause, whichever comes first.

Bezpečnost - všichni léčení pacienti

	NIVO (n = 351) ^a		PBO (n = 348) ^a	
	Jakýkoli stupeň	Stupeň ≥ 3	Jakýkoli stupeň	Stupeň ≥ 3
AE v souvislosti s léčbou, %	79	18	56	7
AE v souvislosti s léčbou vedoucí k ukončení terapie, %	14	7	2	1



^aIncludes all treated patients.

There were 3 treatment-related deaths in the NIVO arm (2 instances of pneumonitis and 1 instance of bowel perforation).

Includes events reported between the first dose and 30 days after the last dose of study therapy.

Minimum follow-up in the ITT population, 31.6 months.

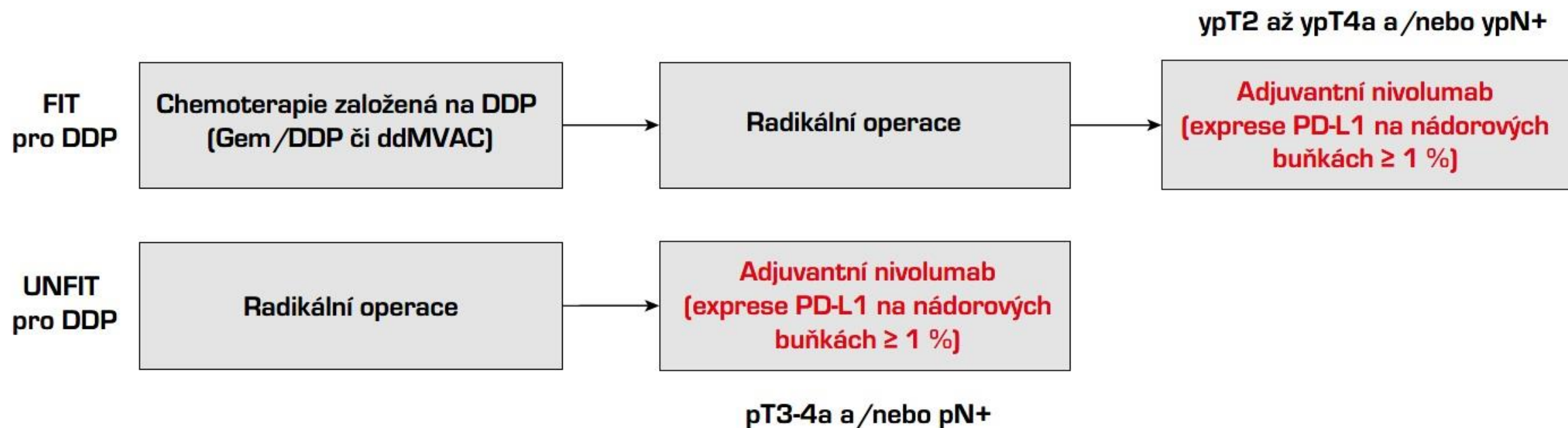
AE, adverse event.

Souhrn

- Při prodlouženém sledování pokračuje benefit NIVO vs placebo ve všech sledovaných parametrech (DFS, NUTRFS a DMFS)
 - v ITT populaci median DFS pro NIVO v porovnání s placebem dvojnásobný
 - v populaci s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ median DFS pro NIVO dosáhl 52,6 měsíce, což je více než šestinásobek mediánu DFS pro placebo
- Exploratorní cíl PFS2 zlepšen pro NIVO versus PBO v obou studijních populacích
- Žádné nové bezpečnostní signály¹
- Potvrzení postavení NIVO v adjuvantní léčbě jako standardu pro léčbu vysoce rizikového MIUC po radikální resekci

Modrá kniha

Perioperační léčba MIBC



Úhrada

- Nivolumab je hrazen v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s uroteliálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC, muscle invasive urothelial carcinoma) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách větší nebo rovno 1 %, kteří mají vysoké riziko recidivy poté, co podstoupili radikální resekci MIUC.
- a) pacient má výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG;
- b) pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčené;
- c) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou;
- d) pacient nemá diagnostikované závažné aktivní systémové autoimunitní onemocnění s výjimkou následujících onemocnění: diabetes mellitus I. typu, autoimunitní zánět štítné žlázy, kožní autoimunitní onemocnění (např. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecie, vitiligo);
- e) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5x ULN, hladina bilirubinu menší nebo rovna 1,5x ULN, u pacientů s Gilbertovým syndromem menší nebo rovna 3x ULN, hladina AST a ALT menší nebo rovna 3x ULN), a současně uspokojivé hodnoty krevního obrazu (hladina hemoglobinu větší nebo rovna 90 g/l, počet leukocytů větší nebo roven 2,5 x 10 na devátou /l, počet neutrofilů větší nebo roven 1,5 x 10 na devátou /l, počet trombocytů větší nebo roven 100 x 10 na devátou /l). Léčba nivolumabem je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4 - 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie.
- V adjuvantní léčbě dospělých pacientů s uroteliálním karcinomem je hrazena délka léčby maximálně po dobu 12 měsíců od jejího zahájení.