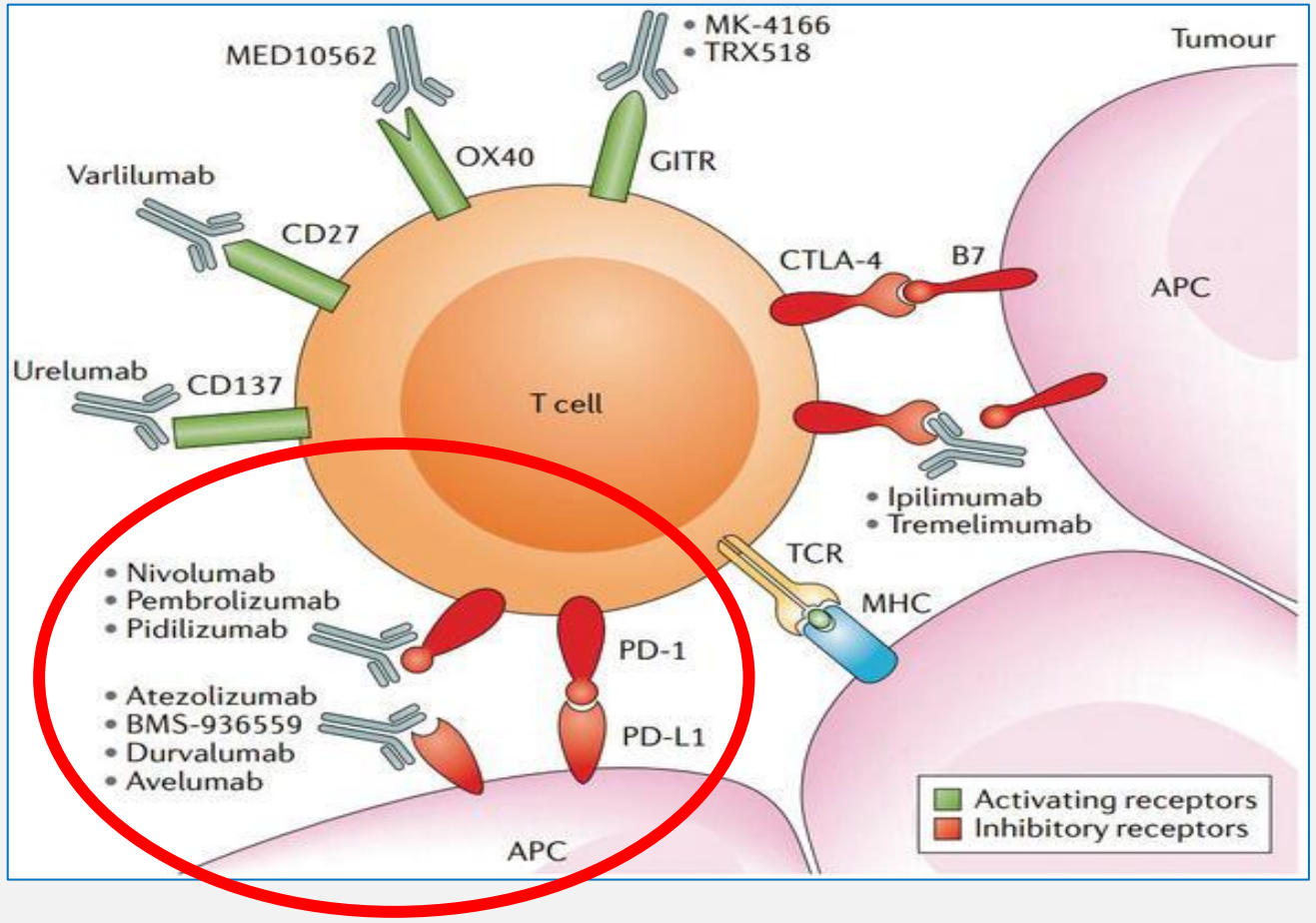
Imunoterapie v uroonkologii

Jaké jsou současné indikace PD-1 a PD-L1 inhibitorů v onkourologii a situace v ČR

Jana Katolická

FN u svaté Anny, Brno

INHIBITORY KONTROLNÍCH BODŮ PD-1 A PD-L1 V URO ONKOLOGII



INDIKACE PD-1 A PD-L1

- **Karcinom močového měchýře**

1. Morales A, et al. J Urol 1976
2. Herr HW and Morales A. J Urol 2008
3. Kawai K, et al. Cancer Sci 2013

BCG VAKCÍNA V LÉČBĚ NEINVAZIVNÍHO KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

1929
Lower frequency of cancer noted in patients with tuberculosis

1950s
First direct evidence that BCG has anti-tumour effects (in mice)

1969/1970
First clinical use of BCG (in ALL and malignant melanoma)

1976
First report of BCG use in NMIBC[1]

2000s
30 years after the first report, BCG remains the recommended standard treatment for NMIBC

1920s | **1** | **1960s** | **1980s** | **2000**

The exact mechanism of anti-tumour activity is unknown, but BCG is thought to induce a cellular immune response involving sensitised T lymphocytes, activated macrophages and cytokines[2,3]

BCG is approved worldwide and is the only agent approved by the FDA for initial treatment of bladder carcinoma *in situ*

Účinnost BCG – předpoklad , že karcinom močového měchýře je imunitně senzitivní karcinom

STRATEGIE LÉČBY CHECK POINT INHIBITORY U UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU PŘEHLED STUDIÍ

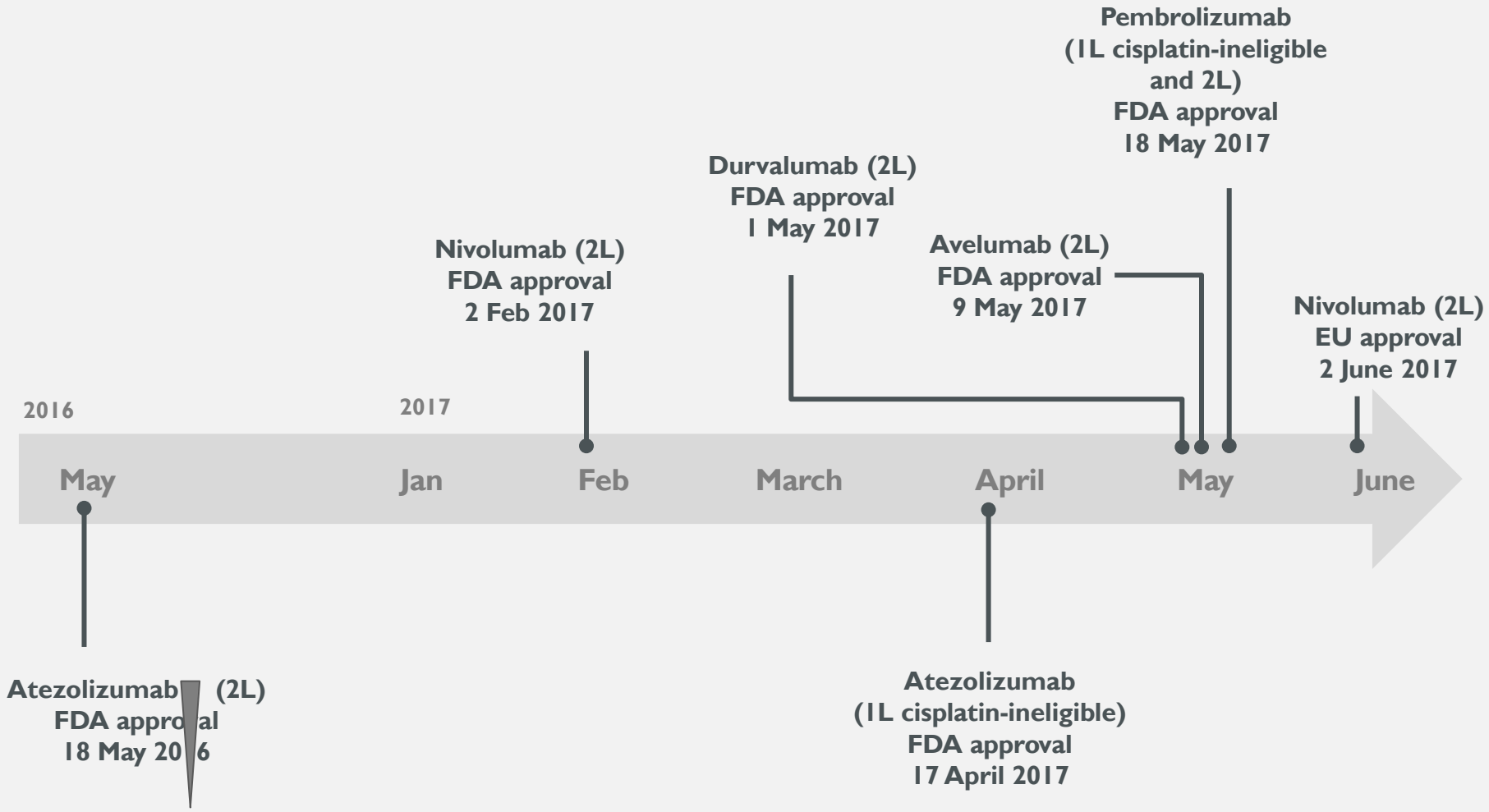
Iniciální léčba *UC - cisplatina ineligible*

	studie	fáze	výsledek
Pembrolizumab	KEYNOTE-052	2	pozitivní
Atezolizumab	Imvigor 210	2	pozitivní

Následná léčba *- cisplatina refractory*

	studie	fáze	výsledek
Pembrolizumab	KEYNOTE-045	3	pozitivní
Atezolizumab	Imvigor 211	3	pozitivní (ITT only)
Nivolumab	CheckMate 275	2	pozitivní

LÉČBA UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU SE STÁLE VYVÍJÍ …

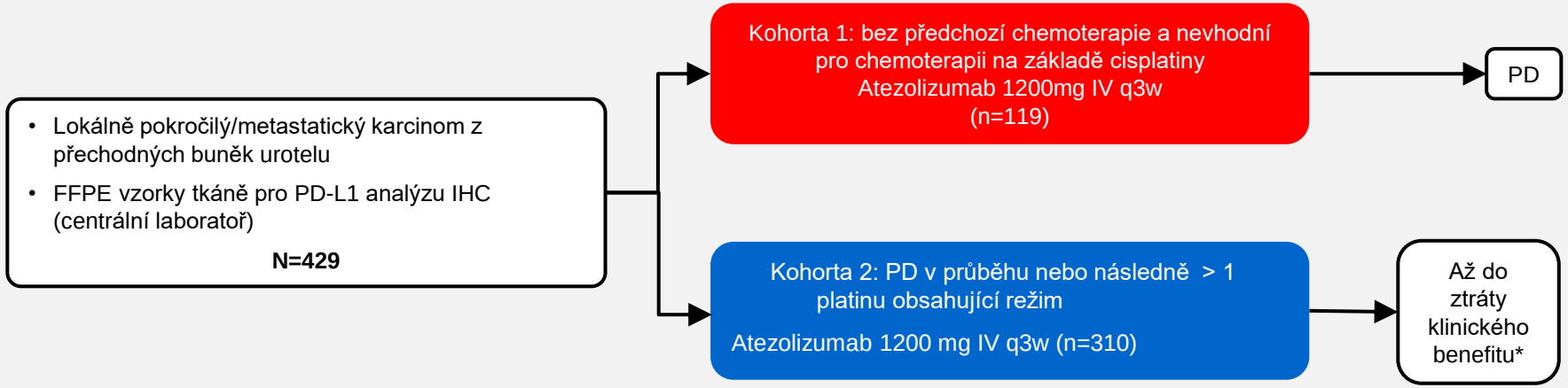


ECOG kritéria pacientů nevhodných k podání cisplatiny

Počet pacientů nevhodných pro léčbu cisplatinou se odhaduje na 30-50%

Nemocní na cisplatinu nevhodní
ECOG PS ≥2
Glomerulární filtrace (GFR) < 60ml/min
Stupeň ≥ 2 ztráty sluchu
Stupeň ≥ 2 ztráty neuropatie
NYHA III a více

IMVIGOR210 STUDIE FÁZE II: KOHORTA 1
DESIGN A CÍLE STUDIE



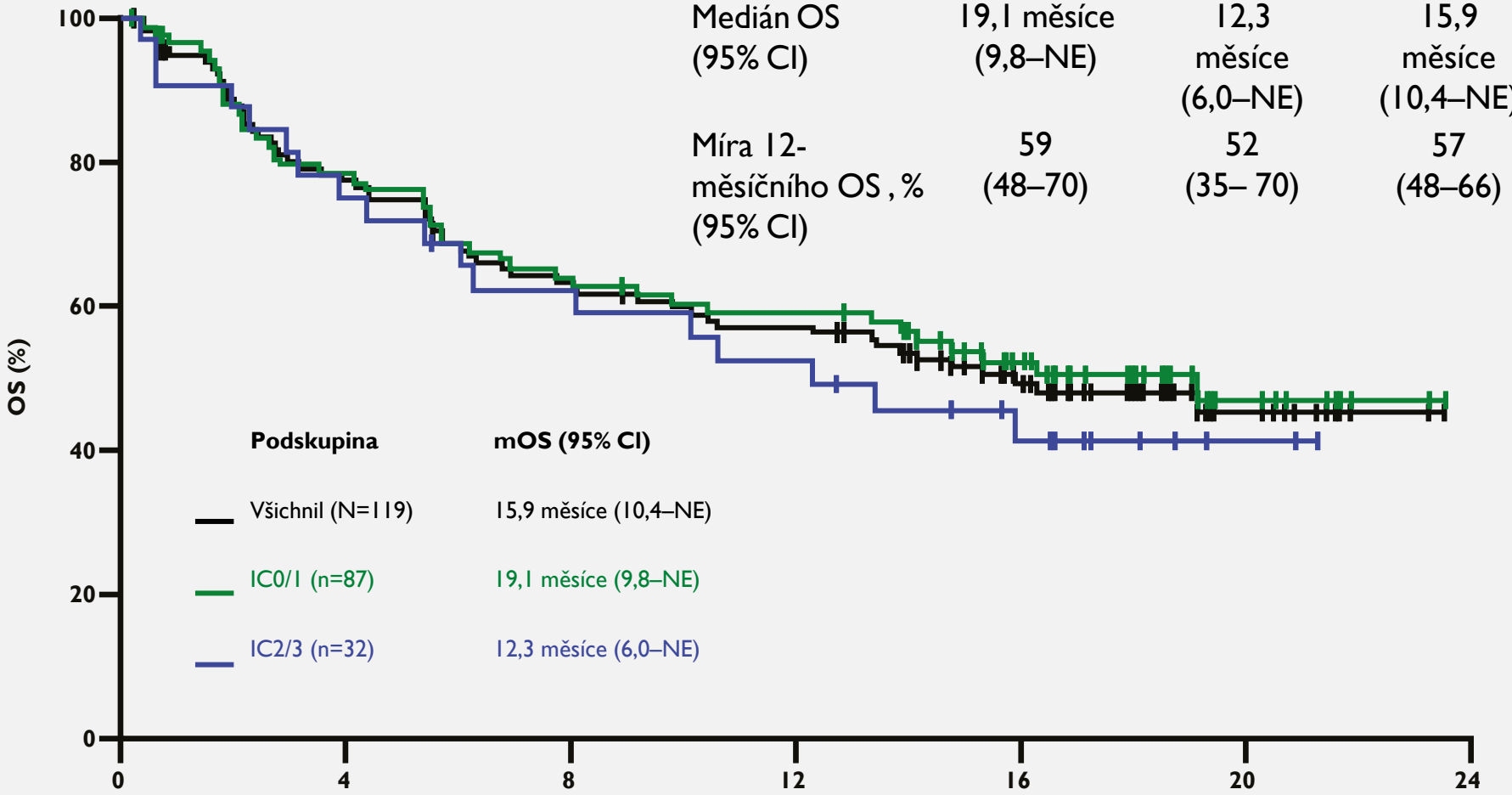
- **Klíčová kritéria specifická pro zařazení do Kohorty 1 zahrnují**
  - Bez předchozí léčby mUC (>12 měsíců od perioperační chemoterapie)
  - ECOG PS 0–2
  - Nevhodnost pro cisplatinu hodnocena na základě ≥1 z následujících: < 60 a > 30 ml/min za použití Cockcroft-Gaultova vzorce; Stupeň ≥ 2 ztráta sluchu; Stupeň ≥ 2 periferní neuropatie; a ECOG PS 2
- **Primární cíl**: ORR (IRF hodnoceno podle RECIST v1.1)
- **Sekundární cíle**: PFS (přežití bez progrese onemocnění) a DOR (míra kontroly onemocnění) (IRF hodnoceno podle RECIST v1.1 a hodnocení investigátora podle upraveného RECIST‡); ORR, DOR a PFS (hodnocení investigátora podle RECIST v1.1); OS a 1-leté OS; a bezpečnost, snášenlivost, PKs a ATAs

Pacienti s CR/PR/SD sledováni každých 12 týdnů (sledování do úmrtí, ztráta sledování nebo ukončení studie). Odpověď byla hodnocena pomocí CT skenu (RECIST v1.1 a upravený RECIST‡). *Hodnocení podle investigátora (tj. za nepřítomnosti nepřijatelné toxicity nebo symptomatického zhoršení připisovaného progresi onemocnění). ‡Upravená kritéria RECIST určují možný výskyt nových lézí a umožňují potvrzení radiologické progrese při následném hodnocení NCT02108652.

Balar et al. Lancet 2017

IMVIGOR210 STUDIE FÁZE II: NEVHODNÍ PRO CISPLATINU OS (CELKOVÁ POPULACE)

	IC0/1 (n=87)	IC2/3 (n=32)	Všichni pacienti (N=119)
Medián OS (95% CI)	19,1 měsíce (9,8–NE)	12,3 měsíce (6,0–NE)	15,9 měsíce (10,4–NE)
Míra 12-měsíčního OS , % (95% CI)	59 (48–70)	52 (35– 70)	57 (48–66)



Data cut-off: 4. července 2016; medián dalšího sledování: 17,2 měsíce

Balar et al. Lancet 2017

IMVIGOR211: RANDOMIZOVANÁ STUDIE III. FÁZE U PACIENTŮ S MUC PO PŘEDCHOZÍ LÉČBĚ PLATINOU

Primární cílový parametr: **celkové přežití (OS)**

Parametry
- 2/3L selhání léčby platinou
- TCC histologie/majorita TCC komponent
- Archivní tkáň
- ECOG PS 0–1 (PS 2 vyloučeno)
- Lokálně pokr/Metastatický

Stratifikační faktory
- Počet rizikových faktorů (0 vs. 1/2/3)
- Jaterní metastázy (A vs N)
- PD-L1 IHC status (0/1 vs. 2/3)
- Chemoterapie(vin vs. tax)

1:1 randomizace

N=931

Chemoterapie (vinflunin q3w, docetaxel q3w, nebo paclitaxel q3w do progrese) (ne crossover)

Atezolizumab 1200mg q3w do ztráty klinického účinku

Powles et al, 2017

OS – CELKOVÉ PŘEŽITÍ

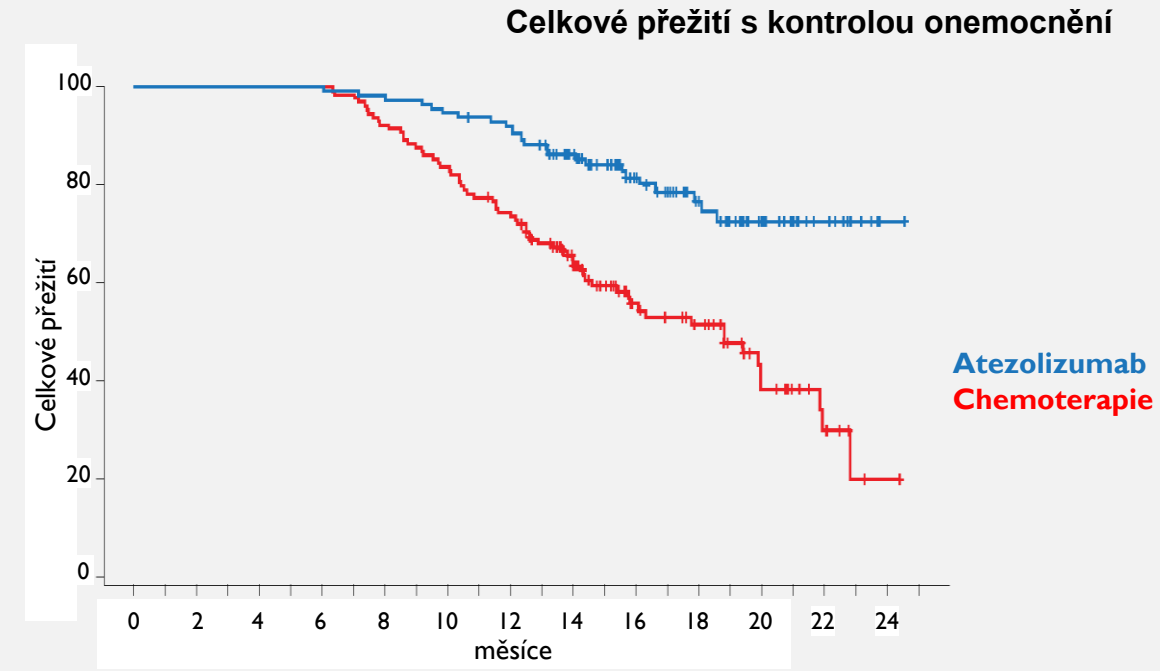
	IC2/3 vysoké % (n=234)		IC1/2/3 jakékoliv % (n=625)		ITT celá skupina (n=931)	
	Chemoterapie (n=118)	Atezolizumab (n=116)	Chemoterapie (n=309)	Atezolizumab (n=316)	Chemoterapie (n=464)	Atezolizumab (n=467)
Počet úmrtí	88 (74,6%)	72 (62,1%)	232 (75,1%)	220 (69,6%)	350 (75,4%)	324 (69,4%)
Medián OS (95% CI), měsíců	**10,6** (8,4–12,2)	**11,1** (8,6–15,5)	**8,2** (7,4–9,5)	**8,9** (8,2–10,9)	**8,0** (7,2–8,6)	**8,6** (7,8–9,6)
Stratifikované HR (95% CI)	0,87 (0,63–1,21)		0,87 (0,71–1,05)		0,85 (0,73–0,99)	
Stratifikované log-rank p value	0,4134		0,1392		0,0378	

Medián follow-up: chemoterapie: 17,4 měsíců; atezolizumab:17,3 měsíců; ITT: 17,3 měsíců

Powles et al, 2017

Atezolizumab studie IMvigor211 fáze III :

Kontrola onemocnění po imunoterapii



Počet v riziku													
Atezolizumab	111	111	111	111	108	105	101	82	57	39	24	11	1
Chemoterapie	129	129	129	129	119	108	94	67	41	33	16	7	1

Powles et al, 2017

PEMBROLIZUMAB: DVĚ STUDIE PRVNÍ/ DRUHÉ LINIE UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU

KEYNOTE-052 (phase I)

Treatment-naive and cisplatin-ineligible metastatic or inoperable locally advanced UC
N=350

→ **Pembrolizumab 200mg IV q3w**

- **Primary endpoint:** ORR (RECIST 1.1) in PD-L1+ subjects (IRR)

KEYNOTE-045 (phase III)

Recurrent/progressed UC
N=470

→ **Investigator's choice CT* IV q3w until progression**

→ **Pembrolizumab 200mg IV q3w**

- **Primary endpoint:** OS, PFS (RECIST 1.1)

*Paclitaxel 175mg/m^2 IV, docetaxel 75 mg/m^2 IV, or vinflunine 320mg/m^2 IV on Day 1 Q3W
http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335424. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256436

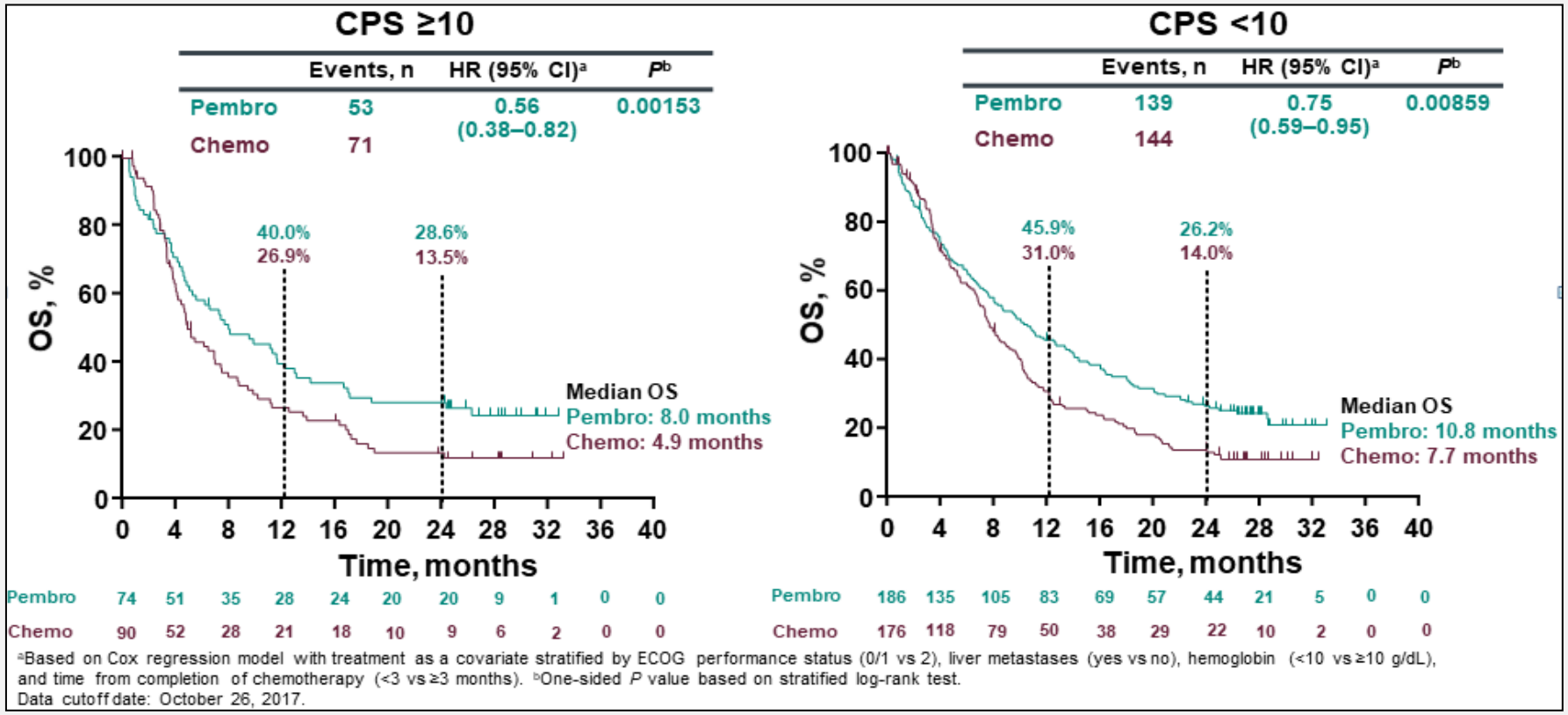
PEMBROLIZUMAB JAKO DRUHÁ LINIE LÉČBY U POKROČILÉHO UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU (FÁZE III)

Celkové přežití pembrolizumab vs chemoterapie

(hazard ratio for death, 0.73; 95% CI, 0.59 to 0.91; **P=0.002**)

Medikace	Medián OS měsíce
pembrolizumab	10.3 měsíce (95% CI, 8.0 to 11.8)
chemoterapie (taxany, vinflunin)	7.4 měsíce (95% CI, 6.1 to 8.3)

Pembrolizumab – KEYNOTE 045: Celkové přežití podle PD-L1



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

PD1, PD-L1 PREPARÁTY - DÁVKOVÁNÍ

Lék	**Dávkování**	**Interval**
Atezolizumab	1 200 mg i. v.	3 týdny
Avelumab	10 mg/kg i. v.	2 týdny
Durvalumab	10 mg/kg i. v.	2 týdny
Nivolumab	240 mg/480 mg i. v.	2/4 týdny
Pembrolizumab	200 mg i. v.	3 týdny

Budoucnost imunoterapie v léčbě uroteliálního karcinomu močového měchýře – současné studie

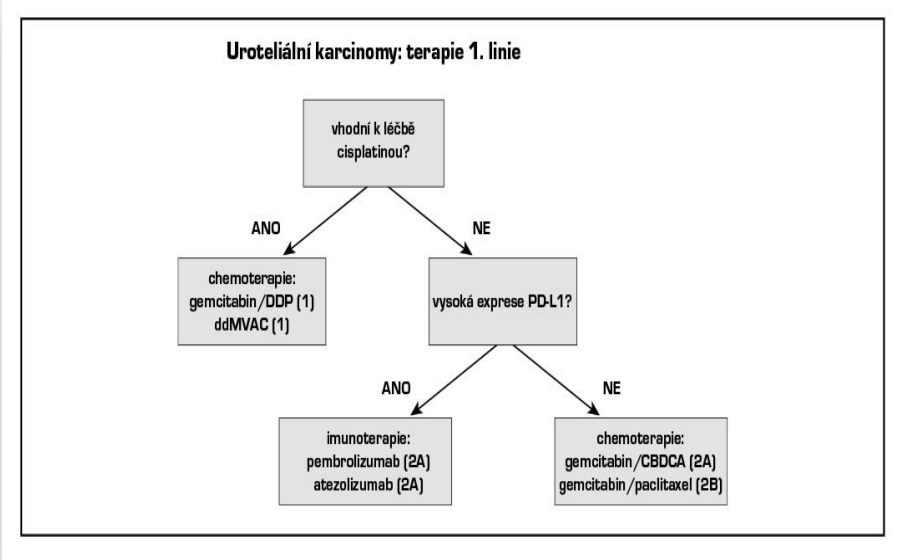
Neinvazivní karcinomy

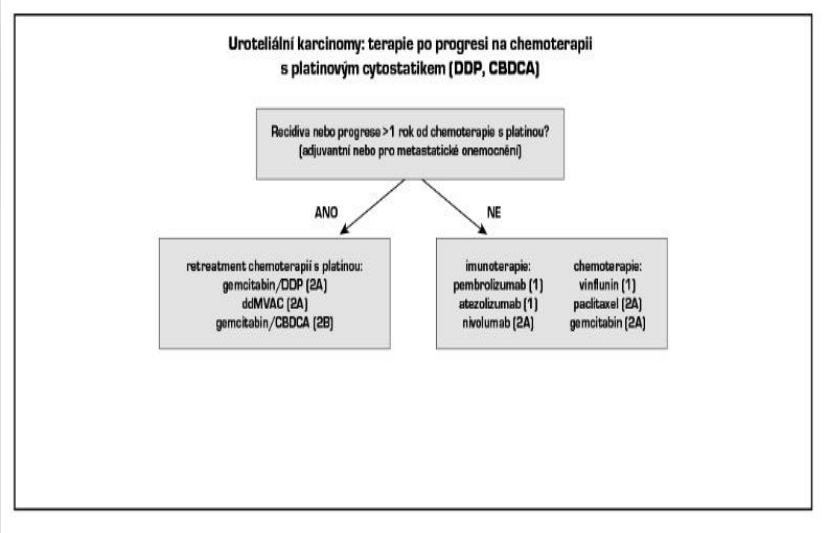
- pembrolizumab nebo atezolizumab v kombinaci s BCG vakcínou,
- monoterapie imunoterapie po selhání BCG vakcíny.

Invazivní karcinomy

- neoadjuvantní využití imunoterapie hodnoceno ve studiích s nivolumabem, atezolizumabem, durvalumabem,
- adjuvantní podání,
- tzv. maintenance léčba,
- druhá linii léčby metastatické choroby.

JAKÁ JE SITUACE V ČR?
DOPORUČENÍ MODRÁ KNIHA





JAKÁ JE SITUACE V ČR?
DOPORUČENÍ MODRÁ KNIHA

Atezolizumab

- V monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem po předchozí chemoterapii obsahující platinu nebo u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou.

Nivolumab

- V monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých po selhání předcházející léčby zahrnující platinové deriváty.

Pembrolizumab

- V monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu a u pacientů, u kterých není chemoterapie obsahující platinu vhodná.

- **Checkpoint inhibitory (**o *úhradě přípravků v této indikaci ze zdravotního pojištění nebylo rozhodnuto)***:**

INDIKACE PD-1 A PD-L1

- **Karcinom ledviny**

Imunoterapie u nádorů ledvin v 90 - tych letech

Interferon –alpha (IFN alfa)

- v monoterapii 10%-15% odpovědí, Atzpodien schéma 30%.
- inhalační u plicních metastáz

Interleukin 2 (IL-2)

- 15% objektivních odpovědí
- prospěch vysokodávkovaného iv.
- toxicita, nutnost hospitalizace, podpůrná terapie na JIP

1. linie léčby metastatického renálního karcinomu začátky kombinace imunoterapie + cílená léčba

- Studie AVOREN je randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studií fáze III u nemocných s metastatickým karcinomem ledviny **IFN alpha v kombinaci s placebem vs IFN alpha spolu s bevacizumabem.**

- IFN alpha byl podáván 3× týdně v dávce 9 MIU s.c. maximálně 52 týdnů. Bevacizumab v dávce 10 mg/kg 1× za 14 dní byl aplikován do progrese onemocnění.

Doba přežití bez progrese onemocnění

- u skupiny s dobrou prognózou 12,9 vs 7,6 měsíce,
- u skupiny se střední prognózou 10,2 vs 4,5 měsíce
- u skupiny se špatnou prognózou 2,2 vs 2,1 měsíce

- Snížení dávky IFN aplha - bez vlivu na odpověď

Studie fáze III zahrnující checkpoint inhibitory

CheckMate 025 Nivolumab vs Everolimus

Medián OS 25 versus 19.6 měsíců (HR 0.73, 98.5% CI 0.57–0.93, p = 0.002)

CheckMate 214 Nivolumab + ipilimumab vs Sunitinib

Medián OS nedosažen versus 26 měsíců

(HR pro úmrtí 0.63, 95% CI 28.2 měsíců neodhadnutelný, p < 0.001)

KEYNOTE-426 Pembrolizumab + axitinib vs Sunitinib

Medián OS nedosaženo v žádné skupině (HR pro úmrtí 0.53, 95% CI 0.38 to 0.74, p < 0.0001)

JAVELIN Renal Avelumab + axitinib vs Sunitinib

Medián PFS 13.8 versus 7.2 měsíců (HR pro progresi choroby nebo úmrtí 0.61, 95% CI 0.47 - 0.79, p < 0.001)

IMmotion 151 Atezolizumab + bevacizumab vs Sunitinib

Medián PFS 11.2 versus 7.7 měsíců (HR pro úmrtí 0.74, 95% CI 0.57–0.96, p = 0.0217)

SKÓROVACÍ SYSTÉMY U RENÁLNÍHO KARCINOMU

Tabulka 1: *Skórovací systém dle MSKCC z roku 2002: platí pro léčbu TKI a bevacizumab*

• LDH>1,5 násobek horní hranice normy,
• hemoglobin < dolní hranice normy,
• korigované sérové kalcium > 2,5 mmo/l,
• Karnofsky index ≤ 70 %,
• interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby.

Dobrá prognóza

Tabulka 2: *Skórovací systém dle IMDC z roku 2009: platí pro léčbu TKI a bevacizumab*

• hemoglobin < dolní hranice normy,
• korigované sérové kalcium > 2,5 mmo/l,
• Karnofsky index ≤ 70 %,
• interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby,
• neutrofile nad horní limit normy,
• tromobocytoza nad horní limit normy.

Dobrá prognóza: žádný faktor
Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory
Špatná prognóza: 3 a více faktorů

NIVOLUMAB VERSUS EVEROLIMUS >5 LET FOLLOW-UP U PACIENTŮ S POKROČILÝM RENÁLNÍM KARCINOMEM: FINÁLNÍ ANALYSA CHECKMATE 025 TRIAL (ASCO GU 2020)

CheckMate 025

CheckMate 025: Study Design

Phase 3, randomized, open-label study of nivolumab vs everolimus in patients with advanced or metastatic clear cell RCC who have received prior antiangiogenic therapy

Key Inclusion Criteria
- Advanced/metastatic clear cell RCC
- ≤3 total prior regimens
- 1 or 2 prior antiangiogenic therapies
- Progression ≤6 months before enrollment
- KPS ≥70
- No CNS metastases
- No prior therapy with mTOR inhibitor
- No condition requiring glucocorticoids

R 1:1 — N = 821

Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W → Everolimus 10 mg PO QD

Protocol amendment in August 2015 allowed crossover to NIVO

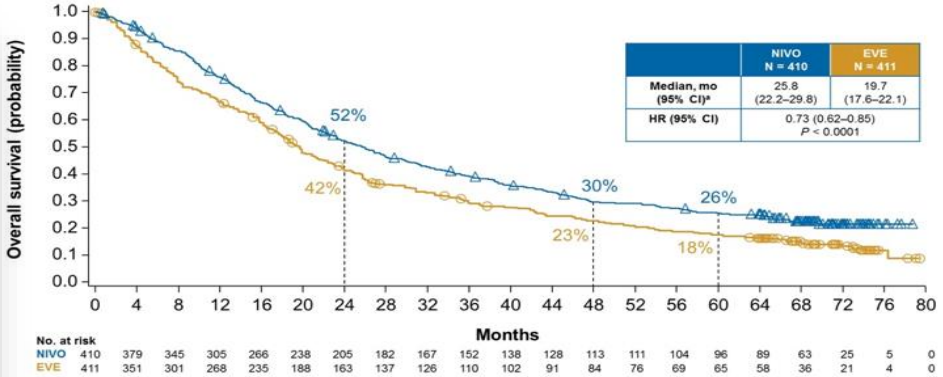
Primary endpoint: **OS**
Secondary endpoints[b]: **ORR, PFS, OS by PD-L1 expression, incidence of AEs**
Primary analysis: **Minimum 14 months' follow-up (June 2015)**
Final analysis: **Minimum 64 months' follow-up; median 72 months' follow-up (August 2019)**

[a]Patients were allowed to continue treatment beyond progression if investigator-assessed clinical benefit was achieved and treatment had an acceptable side-effect profile.
[b]ORR and PFS were assessed by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1.
AE, adverse event; KPS, Karnofsky performance status; mTOR, mammalian target of rapamycin; NIVO, nivolumab; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; R, randomized; RCC, renal cell carcinoma.
Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1803–1813.

3

CheckMate 025

Overall Survival



	NIVO N = 410	EVE N = 411
Median, mo (95% CI)[a]	25.8 (22.2–29.8)	19.7 (17.6–22.1)
HR (95% CI)	0.73 (0.62–0.85) $P < 0.0001$	

[a]Number of events: NIVO = 308/410; EVE = 337/411; median follow-up, 72 months.

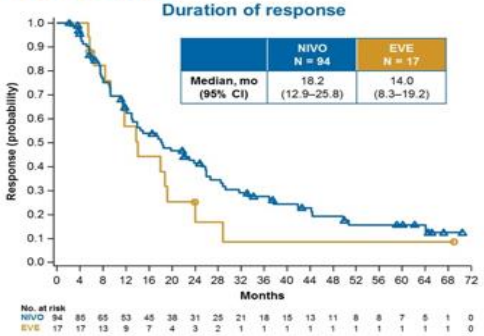
5

CheckMate 025

Response Outcomes

Outcome	NIVO (N = 410)	EVE (N = 411)
ORR, n (%)	94 (23)	17 (4)
95% CI	19–27	2–7
Odds ratio (95% CI)	6.86 (4.01–11.74)	
P value	<0.0001	
Best overall response, n (%)		
Complete response	4 (1)	2 (<1)
Partial response	90 (22)	15 (4)
Stable disease	140 (34)	224 (55)
Progressive disease	142 (35)	106 (26)
Unable to determine	34 (8)	64 (16)
Ongoing response, n/N (%)	26/94 (28)	3/17 (18)

Duration of response



	NIVO N = 94	EVE N = 17
Median, mo (95% CI)	18.2 (12.9–25.8)	14.0 (8.3–19.2)

- In the NIVO arm, 37% of all responders did not receive subsequent therapy after NIVO (are still on treatment with NIVO or are off treatment and never received subsequent therapy), and 29% of responders went off treatment and have not received subsequent therapy

7

CHECKMATE 214:NIVOLUMAB + IPILIMUMAB V I. LINII METASTATICKÉHO RCC
DESIGN STUDIE

Pacienti

- **Nepředléčení nemocní mRCC**
- **Světlobuněčná komponenta**
- **Měřitelná léze**
- **KPS ≥70%**

Randomizace 1:1

Stratifikace podle
- **IMDC prognostického skore**
  - 0 (dobrá prognóza)
  - 1 or 2 (střední prognóza)
  - 3 to 6 (špatná prognóza)
- **Region**
  - US
  - Kanada/Evropa
  - Zbytek světa

Léčba

Rameno A
NIVO 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg
každé 3 týdny, 4 dávky
poté NIVO 3 mg/kg každé 2 týdny

U pacientů na NIVO monoterapii byl možný switch na NIVO 240 mg flat dose

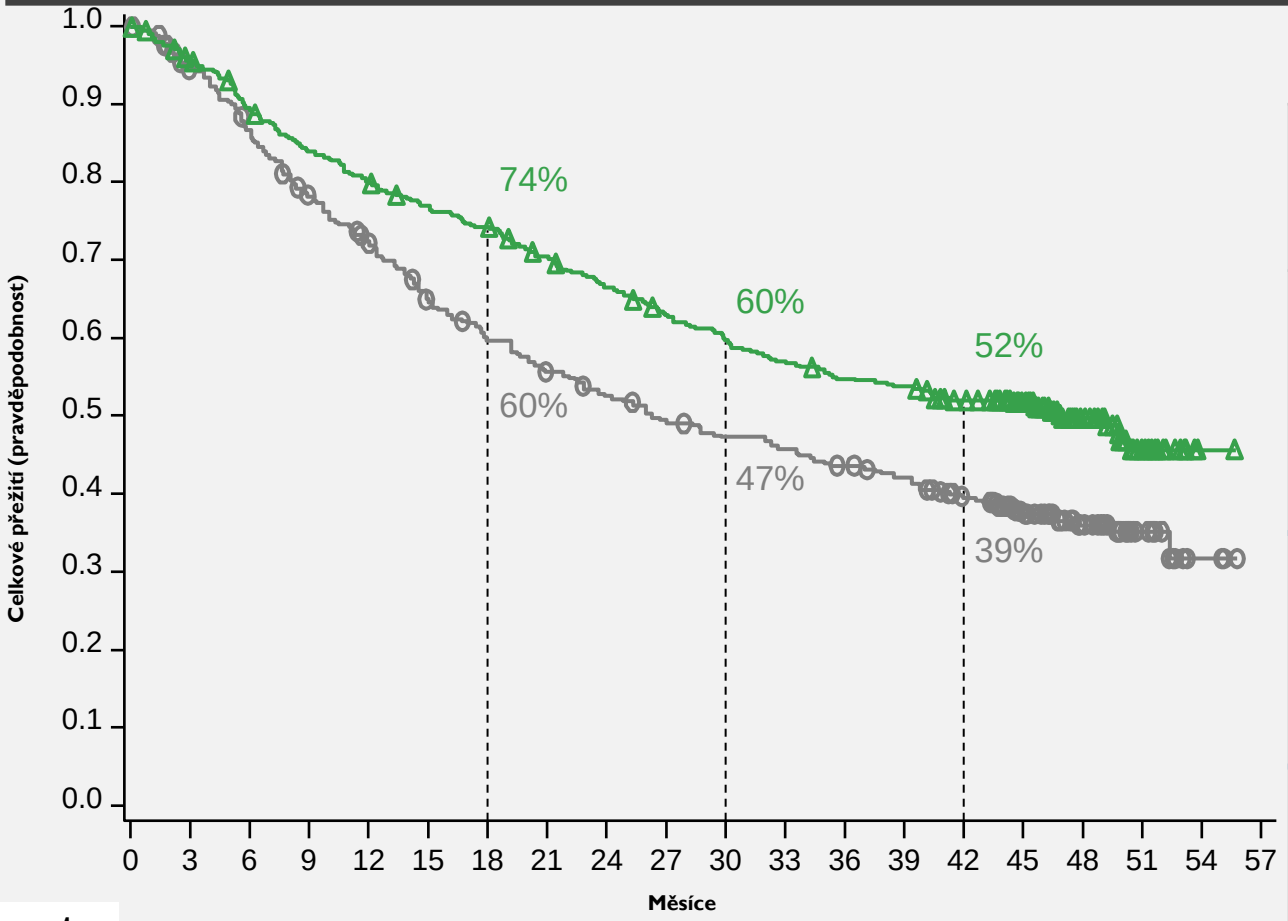
Rameno B
SUN 50 mg 1x denně
po dobu 4 týdnů, 2 týdny pauza
(6-týdenní cyklus)

Crossover ze SUN na NIVO+IPI byl povolený pro pacienty středního a špatného rizika

Léčba do progrese nebo neakceptovatelné toxicity

[1] IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS, Karnofsky performance status, Nivo, nivolumab;,IPI: ipilimumab; SUN: sunitinib

NIVOLUMAB + IPILIMUMAB V I. LINII LÉČBY CELKOVÉ PŘEŽITÍ: NEMOCNÍ STŘEDNÍHO A NEPŘÍZNIVÉHO RIZIKA



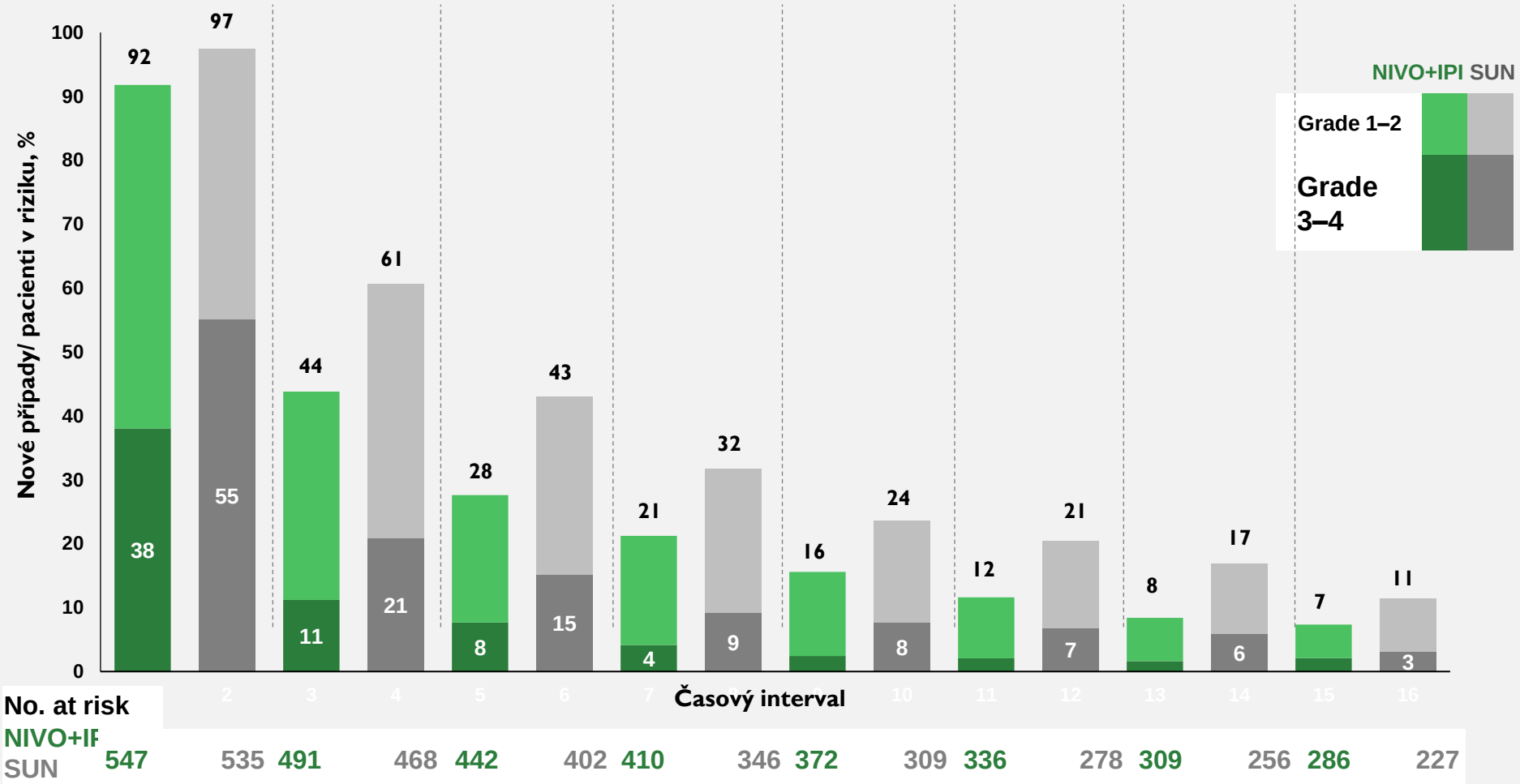
No. at risk																				
NIVO+IPI	425	399	372	348	332	317	306	287	270	254	241	230	220	216	202	162	78	27	1	0
SUN	422	388	353	318	291	258	237	220	206	193	184	178	169	161	145	118	64	25	3	0

Minimum follow-up	OS	NIVO+IPI N = 425	SUN N = 422
17.5 mě	**Median, mě (95% CI)**	NR (28.2–NE)	26.0 (22.1–NE)
	HR (99.8% CI)	0.63 (0.44–0.89) *P* < 0.001	
30 mě	**Median, mě (95% CI)**	NR (35.6–NE)	26.6 (22.1–33.4)
	HR (95% CI)	0.66 (0.54–0.80) *P* < 0.0001	
42 mě	**Median, mě (95% CI)**	47.0[a] (35.6–NE)	26.6 (22.1–33.5)
	HR (95% CI)	0.66 (0.55–0.80) *P* < 0.0001	

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY IMUNOTERAPIE

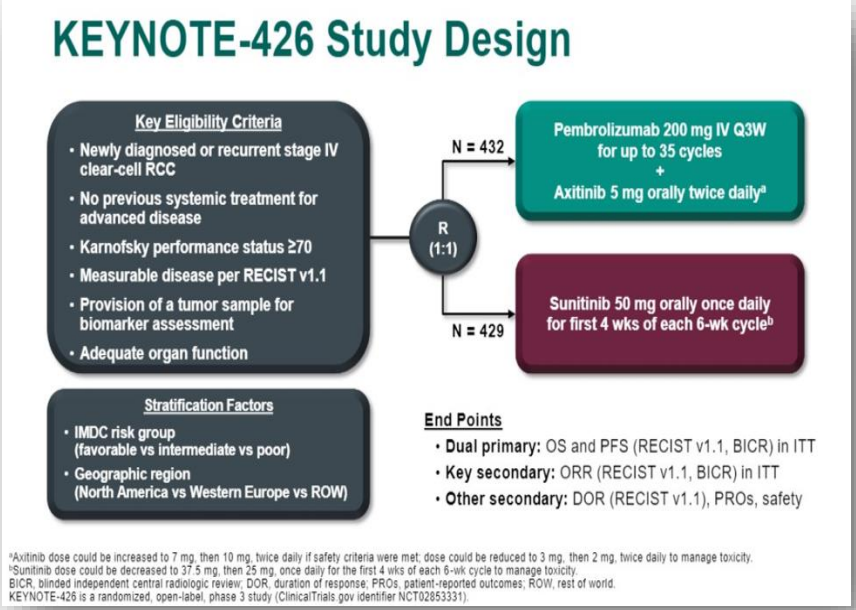
Cíl	**Látka**	**S léčbou související nežádoucí účinky**	**Imunitně podmíněné nežádoucí účinky**
PD-1	Nivolumab	Únava, snížená chuť k jídlu, svalová bolest,průjem, rash	Pneumonitis, hepatitis,rash, colitis, endokrinopatie, renální dysfunkce
	Pembrolizumab	Únava, snížená chuť k jídlu, svalová bolest, průjem, rash, zácpa	Pneumonitis,hepatitis,rash, colitis,endokrinopatie, renální dysfunkce,
PD-L1	Atezolizumab	Únava,s nížená chuť k jídlu, rash, zácpa, nausea, teploty, močové infekce	Pneumonitis,hepatitis,rash, colitis,endokrinopatie, renální dysfunkce meningitis,dermatitis
	Durvalumab	Únava,snížená chuť k jídlu, rash, periferní edémy, zácpa nausea, teploty, močové infekce	Pneumonitis,hepatitis,rash,endo krinopatie,nefritis
	Avelumab	Únava, snížená chuť k jídlu, svalová bolest, nausea, močová infekce,	Pneumonitis,hepatitis,colitisend okrinopatie, nefritis renální dysfunkce

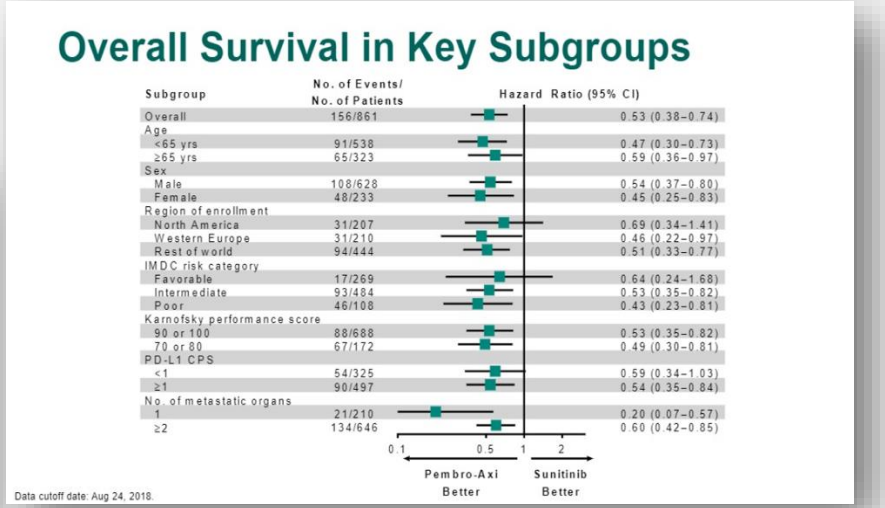
NIVOLUMAB + IPILIMUMAB V I. LINII LÉČBY S LÉČBOU SOUVISEJÍCÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

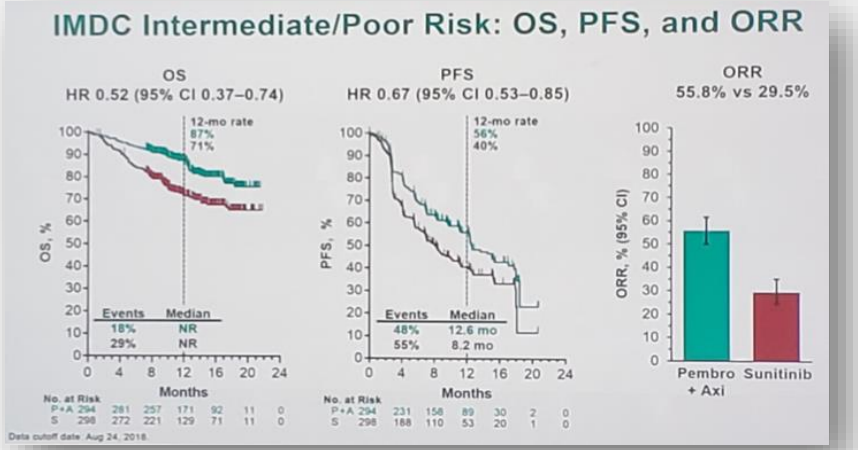


- mě: měsíce

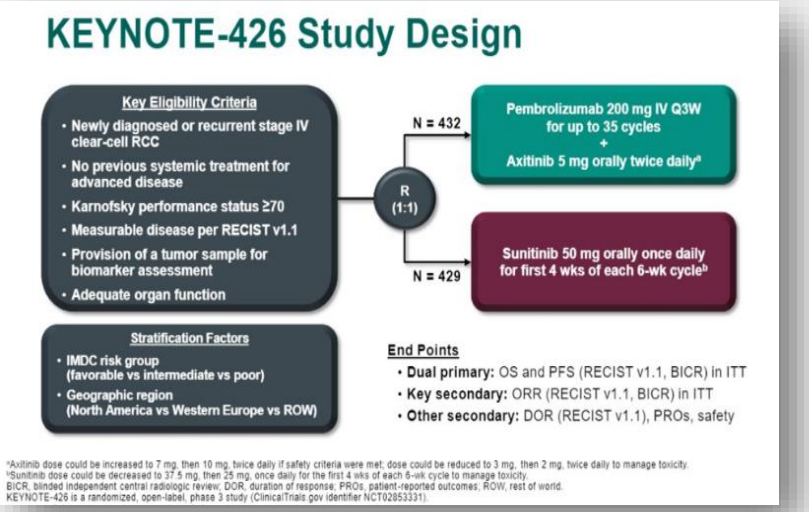
FÁZE III KEYNOTE-426 STUDIE: PEMBROLIZUMAB PLUS AXITINIB VERSUS SUNITINIB JAKO PRVNÍ LINE LÉČBY LOKÁLNĚ POKROČILÉHO NEBO METASTATICKÉHO RENÁLNÍHO KARCINOMU







FÁZE III KEYNOTE-426 STUDIE: PEMBROLIZUMAB PLUS AXITINIB VERSUS SUNITINIB JAKO PRVNÍ LINE LÉČBY LOKÁLNĚ POKROČILÉHO NEBO METASTATICKÉHO RENÁLNÍHO KARCINOMU

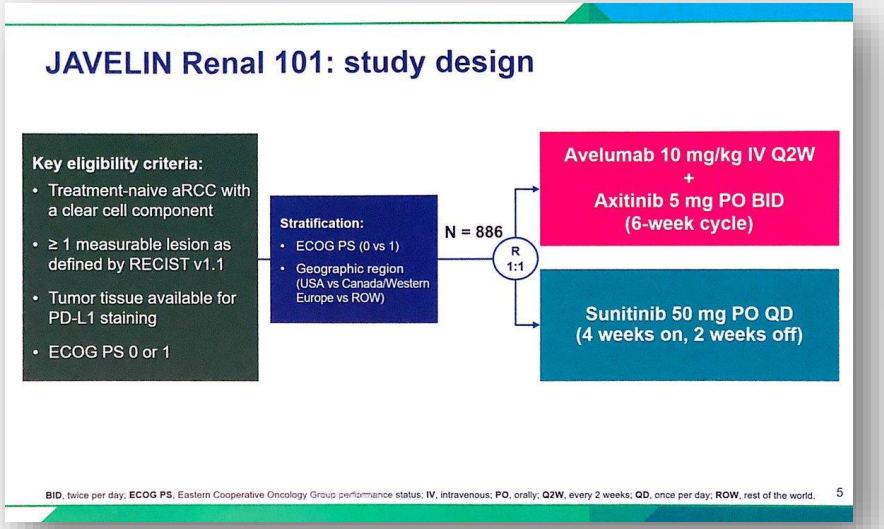


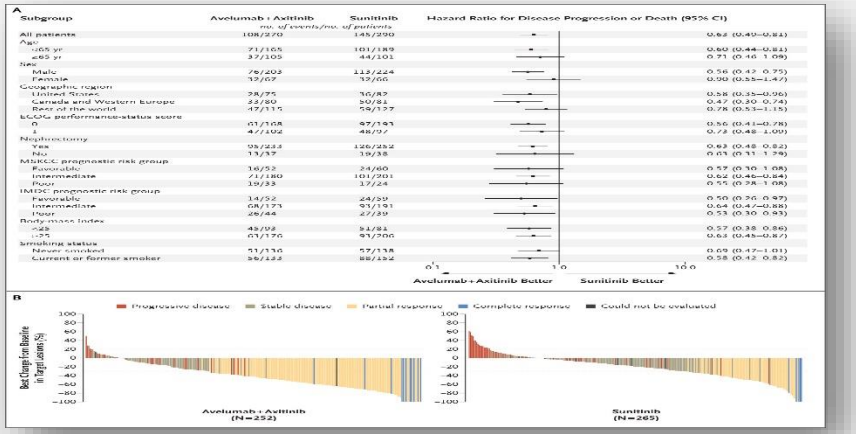
Adverse Events of Interest: Incidence ≥1%

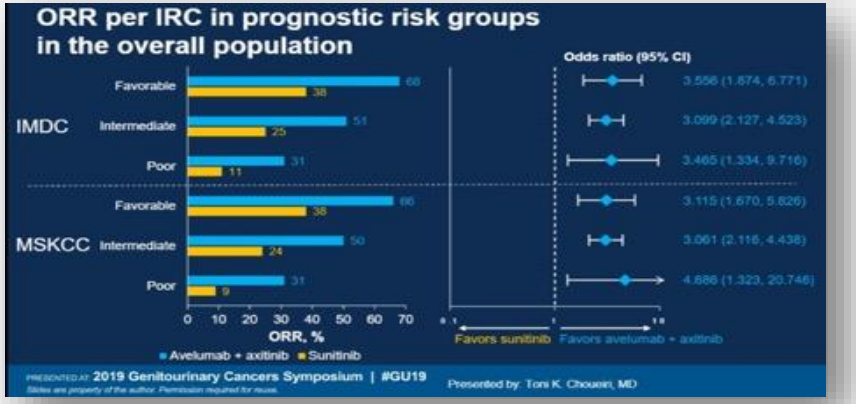
	Pembro + Axi (N = 429)		Sunitinib (N = 425)	
	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5
Any	51.3%	10.7%	36.2%	1.9%
Hypothyroidism	35.4%	0.2%	31.5%	0.2%
Hyperthyroidism	12.8%	1.2%	3.8%	0
Adrenal insufficiency	3.0%	0.7%	0.2%	0
Hepatitis	2.8%	2.3%	0.5%	0.2%
Pneumonitis	2.8%	0.5%	0.2%	0
Thyroiditis	2.8%	0.2%	0.5%	0
Colitis	2.6%	1.9%	0.7%	0
Severe skin reactions	1.9%	1.2%	1.4%	0.7%
Infusion reactions	1.6%	0.2%	0.9%[a]	0.2%[a]
Nephritis	1.4%	0.2%	0.2%	0
Hypophysitis	1.2%	0.9%	0	0

[a]Includes the preferred terms "anaphylactic reaction" and "hypersensitivity," which were experienced by patients in the sunitinib arm.
Events are listed in order of incidence in the pembro + axi arm and are included regardless of attribution to study treatment or immune relatedness by the investigator. The specific events are based on a list of terms specified by the sponsor. In addition to the specific terms listed, related terms were also included. Data cutoff date: Aug 24, 2018.

JAVELIN RENAL 101: AVELUMAB + AXITINIB VS SUNITINIB U POKROČILÉHO RENÁLNÍHO KARCINOMU (RCC)







IMMOTION151 : ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB U PACIENTŮ S NELÉČENÝM METASTATICKÝM RENÁLNÍM KARCINOMEM

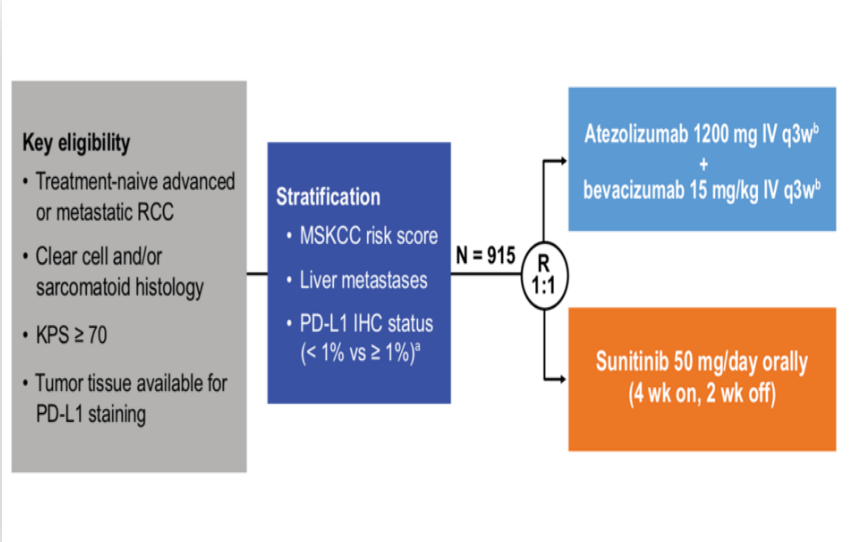


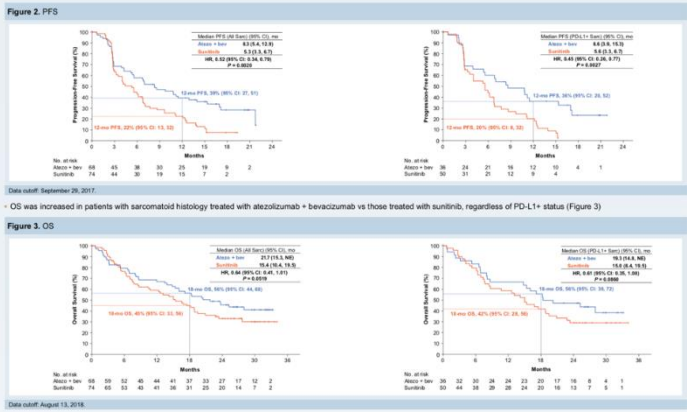
Table 1. Baseline Characteristics

	All Sarc		ITT	
	Atezo + Bev n = 68	Sunitinib n = 74	Atezo + Bev n = 454	Sunitinib n = 461
Median age (range), years	59 (24-79)	59 (28-81)	62 (24-88)	60 (18-84)
Male, n (%)	40 (59)	55 (74)	317 (70)	352 (76)
KPS < 80, n (%)	8 (12)	4 (5)	40 (9)	35 (8)
Liver metastasis, n (%)	14 (21)	16 (22)	78 (17)	82 (18)
Prior nephrectomy, n (%)	55 (81)	55 (74)	334 (74)	330 (72)
Any sarcomatoid component, n (%)	68 (100)	74 (100)	68 (15)	74 (16)
Component of sarcomatoid > 20%, n (%)[a]	27 (44)	25 (40)	27 (44)	25 (40)
PD-L1+, n (%)	36 (53)	50 (68)	178 (39)	184 (40)
MSKCC risk category, n (%)				
Favorable (0)	3 (4)	8 (11)	89 (20)	90 (20)
Intermediate (1 or 2)	48 (71)	56 (76)	311 (69)	318 (69)
Poor (≥ 3)	17 (25)	10 (14)	54 (12)	53 (12)

Atezo, atezolizumab; Bev, bevacizumab; Sarc, sarcomatoid.
[a] Denominator is based on the number of > 20% component of sarcomatoid–evaluable patients (n = 62 for each treatment arm).

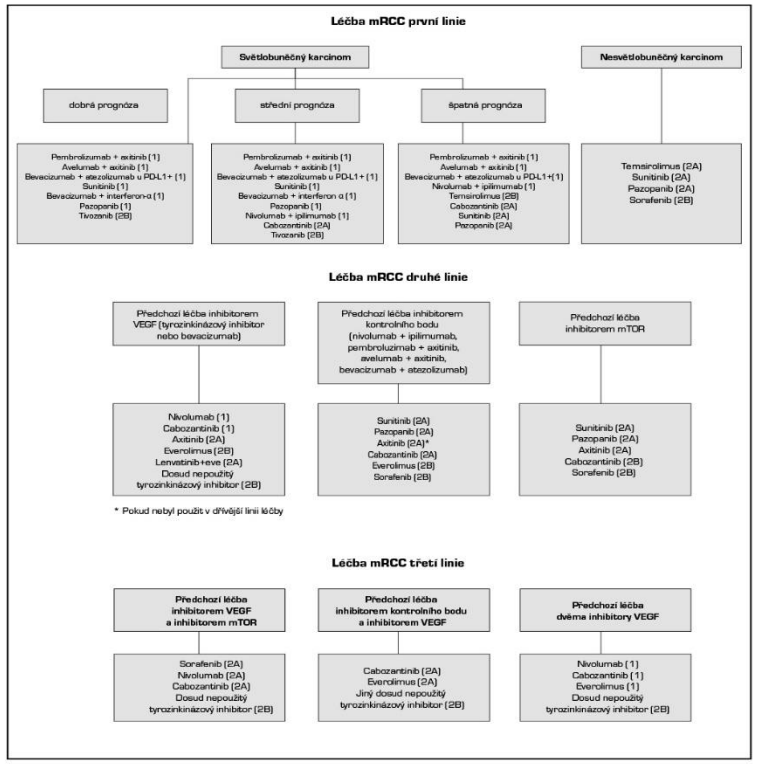
IMMOTION151 SUBGROUP ANALYSA:

ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMAB VERSUS SUNITINIB U PACIENTŮ S NELÉČENÝM METASTATICKÝM RENALNÍM KARCINOMEM A SARKOMATOIDNÍ HISTOLOGIÍ



Pacienti s mRCC se sarkomatoidní histologií měli delší OS a PFS a větší počet ORR/CR pokud byli léčení kombinací atezo + bev než suninibem, bez ohledu na PD-L1 status.

JAKÁ JE SITUACE V ČR ? DOPORUČENÍ MODRÁ KNIHA



Poznámka:

Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanované SÚKL.
http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php

	dávka	den aplikace	opakování cyklu
Nivolumab	240 mg TD nebo 480 mg TD		240 mg à 2 týdny 480 mg à 4 týdny do progrese či toxicity, optimální celková doba podání není známa*
Pembrolizumab	200 mg		à 3 týdny i.v.
+			
Axitinib	5 mg	2x denně	s možnou eskalací 10 mg kontinuálně*
Avelumab	10 mg/kg i.v.		à 2 týdny
+			
Axitinib	5 mg tbl	2x denně	s možnou eskalací 10 mg kontinuálně*
Bevacizumab	15 mg/kg i.v.		à 3 týdny
+			
Atezolizumab	1200 mg i.v.		à 3 týdny*
Nivolumab	3 mg/kg		první 4 cykly à 3 týdny poté 240 mg à 2 týdny nebo 480 mg à 4 týdny během 60 minut*
ipilimumab	1 mg/kg		à 3 týdny 4 cykly

** Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanovené SUKL, která omezuje podávání imunoterapie na 2 roky.*

JAKÁ JE SITUACE V ČR ? ÚHRADOVÁ VYHLÁŠKA

Nivolumab je hrazen

v monoterapii k léčbě pokročilého světlebuněčného renálního karcinomu po vyčerpání jedné až dvou linií terapie inhibitory tyrozinkinázy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni mTOR inhibitory;

v kombinaci s ipilimumabem u dospělých pacientů v první linii léčby pokročilého světlebuněčného karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6)

……..ZA DODRŽENÍ DALŠÍCH PODMÍNEK

- a) pacient má výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG;
- b) pacient nevykazuje přítomnost symptomatických mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčené;
- e) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou;
- f) 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);
- g) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5x ULN (pro indikaci renálního karcinomu menší nebo rovna 3x 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, v případě přítomnosti jaterních metastáz menší nebo rovna 5x 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);
- Monoterapie je hrazena do potvrzení progrese onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4 - 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v monoterapii renálního karcinomu hrazeno podání maximálně 52 cyklů léčby nivolumabem v režimu dávkování 240 mg každé dva týdny, nebo maximálně 26 cyklů v režimu dávkování 480 mg každé čtyři týdny.
- V rámci kombinační terapie s ipilimumabem u pokročilého karcinomu ledviny je z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazeno podání maximálně 4 dávek ipilimumabu, léčba nivolumabem je hrazena do potvrzení progrese onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4 - 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie, maximálně po dobu 60 měsíců. V případě předčasného ukončení léčby ipilimumabem z důvodu jeho toxicity je nadále hrazena terapie nivolumabem dle výše uvedených podmínek.

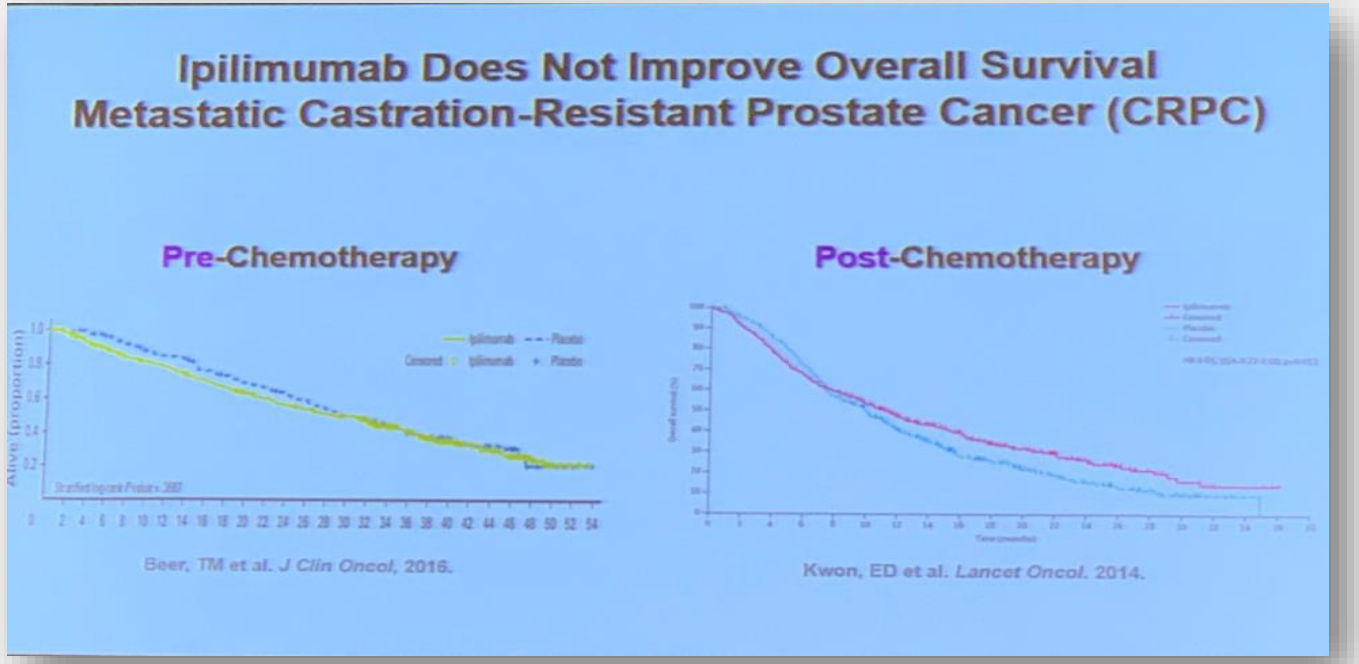
INDIKACE PD-1 A PD-L1

- **Karcinom prostaty**

TYPY NÁDOROVÝCH VAKCÍN U KARCINOMU PROSTATY

Vakcína	**Popis účinku**	**Výhoda**	**Nevýhoda**	**Příklady**
Allogenní buněčná vakcína	Odvozeno z neaktivní nádorových buněčných linií	Snadná příprava, cíle různé antigeny, příznivý bezpečnostní profil	Špatná exprese antigenů	GVAX, Onyva
Autologní buněčná vakcína	Odvozeno z buněk hostitelského nádoru	Cíleno na vlastní TAA pacientů	Náklady, čas a pracovní náročnost, složitost, velké množství materiálu musí být kultivované s cytokiny a stimulanty	Sipuleucel -T
DNA-kódování	kódování nukleových kyselin genů pro specifické TAA (tumor associated antigen)	Jednoduchost, stabilita, nízká cena	Nízká imunogenita; potřeba kombinace s prozánětlivé molekuly (IL-2, GM-CSF)	pTVG-HP (PAP)
Virový vektor	Začlenění genů v genomu viru následovaná infekcí epiteliálních buněk	Snadno se vyrábí vysoko množství genetického materiálu, velké zkušenosti, levné. Zánětlivé reakce způsobené náběhem vektorů imunitní infiltrace na místě.	Vývoj protilátek proti virovému vektoru bílkoviny vedoucí k neutralizaci po prvním injekci; nízká imunogenita.	PROSTVAC/PSA-TRICOM (pox + vaccinia viruses) Ad5-PSA (adenovirus)
Vakcinace personalizovaným peptidem	Používá HLA-shodné CD8 + T buněčné peptidy založené na již existující imunitě hostitele	Využívá již existující imunitu	Cena, čas a náročné na práci, drahé, nízká imunologická odpověď	PPV in HLA- A24+ patients.

KARCINOM PROSTATY …..V TÉTO DOBĚ JE OBECNĚ POVAŽOVÁN
ZA RELATIVNĚ **NEREAGUJÍCÍ** NA LÉČBU CHECK POINT INHIBITORY



STUDIE S CHECK POINT INHIBITORY

Table. Selected Currently Active Checkpoint Inhibitor Trials in Prostate Cancer (Phase I/II, II, III) *continued*

Population	Intervention(s)	Phase	Outcome Measures	# Patients	ClinicalTrials.gov Identifier	Status	Preliminary Results Available?
mCRPC	Durvalumab ± tremelimumab	II	**Primary:** ORR **Secondary:** time to PSA progression, 2-yr disease progression, safety	74	NCT02788773	Recruiting	No
mCRPC	Nivolumab + ipilimumab	II	**Primary:** ORR, rPFS **Secondary:** rcPFS, OS, AEs, changes in pain, QOL	90	NCT02985957	Recruiting	No
mCRPC	Radium-223, radium-223 + pembrolizumab	II	**Primary:** bone biopsy immune cell infiltration **Secondary:** AEs, PFS, OS	45	NCT03093428	Recruiting	No
mCRPC	Durvalumab + tremelimumab	II	**Primary:** safety **Secondary:** PSA PFS	27	NCT03204812	Recruiting	No
mCRPC	**Arm 1:** atezolizumab (anti–PD-L1) + enzalutamide **Arm 2:** enzalutamide	III	**Primary:** OS **Secondary:** 12- to 24-mo survival, pain progression, time to SSE, rPFS, frequency of > 50% PSA decline, ORR, AEs, drug concentrations, antitherapeutic antibody to atezolizumab	730	NCT03016312	Recruiting	No
mCRPC	**Arm 1/4:** apalutamide + abiraterone + prednisone **Arm 2:** apalutamide + abiraterone + prednisone + ipilimumab **Arm 3:** apalutamide + abiraterone + prednisone + cabazitaxel + carboplatin	II	**Primary:** OS, toxicity **Secondary:** TTF	265	NCT02703623	Recruiting	No
mCRPC (5 cohorts stratified by PD-L1 status, extent of disease, prior chemotherapy)	Pembrolizumab (cohorts 1–3), pembrolizumab + enzalutamide (cohorts 4–5)	II	**Primary:** ORR **Secondary:** DCR, PSA response rate, AE frequency, discontinuation due to AEs	370	NCT02787005	Recruiting	No
mCRPC (+ for AR-V7 CTCs)	Nivolumab + ipilimumab	II	**Primary:** > 50% PSA decline **Secondary:** PFS, PSA-PFS, ORR, OS, AR-V7 expression changes, biomarker discovery	15	NCT02601014	Recruiting	No
mCRPC (progressing on enzalutamide)	Pembrolizumab + enzalutamide	II	**Primary:** PSA response **Secondary:** changes in T-cell phenotype/ numbers, CTC, immune and inflammatory marker monitoring, DNA mutation rate, objective response, OS, PSA change, PSA PFS	58	NCT02312557	Recruiting	No

Table. Selected Currently Active Checkpoint Inhibitor Trials in Prostate Cancer (Phase I/II, II, III) *continued*

Population	Intervention(s)	Phase	Outcome Measures	# Patients	ClinicalTrials.gov Identifier	Status	Preliminary Results Available?
CRPC (includes multiple indications for locally advanced or metastatic solid tumors)	Avelumab + talazoparib (cohort 1: CRPC, cohort 2: CRPC DNA damage repair defect)	II	**Primary:** DLT (phase I), OR (phase II) **Secondary:** serum drug concentrations, biomarkers, TTR, DR, PFS, OS, PSA response	296	NCT03330405	Recruiting	No
Advanced malignant solid neoplasms, including prostate cancer	Randomized to 1 of 30 treatments based on molecular characterization of biopsy	II	**Primary:** OR to targeted agents	6,452	NCT02465060	Recruiting	No
Metastatic neuroendocrine prostate cancer	Avelumab	II	**Primary:** efficacy of PD-L1 inhibition with avelumab as determined by iRECIST **Secondary:** efficacy by RECIST, rPFS, OS, safety/ toxicity	18	NCT03179410	Recruiting	No
Rare GU cancers, including non-adenocarcinoma prostate cancer	Ipilimumab + nivolumab	II	**Primary:** ORR **Secondary:** duration of response, PFS, OS, safety	57	NCT03333616	Recruiting	No

ADT = androgen deprivation therapy; AE = adverse event; AR-V7 = androgen receptor splice variant 7; CRPC = castration-resistant prostate cancer; CSPC = castration-sensitive prostate cancer; CTC = circulating tumor cell; DCR = disease control rate; DLT = dose-limiting toxicity; DR = duration of response; GU = genitourinary; IRAE = immune-related AE; iRECIST = Response Evaluation in Solid Tumors for use in cancer immunotherapy trials; mCRPC = metastatic CRPC; OR = overall response; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PAP = prostatic acid phosphatase; PD-L1 = programmed death ligand 1; PFS = progression-free survival; PROSTVAC = PSA-TRICOM; PSA = prostate-specific antigen; QOL = quality of life; RECIST = Response Evaluation in Solid Tumors; RP = radical prostatectomy; rcPFS = radiographic/clinical PFS; rPFS = radiographic PFS; SSE = symptomatic skeletal event; Treg = regulatory T cell; TTF = time to treatment failure; TTR = time to tumor response.

ZÁVĚR

- Jaké jsou současné indikace PD-1 a PD-L1 inhibitorů v onkourologii a situace v ČR ?

- U metastatického uroteliálního karcinomu
- U metastatického renálního karcinomu

- Omezení dostupnosti úhradovou vyhláškou v ČR