

# **Role chemoterapie a imunoterapie v léčbě pokročilého karcinomu močového měchýře**

**MUDr. Jana Katolická, Ph.D.**

Onkologicko-chirurgické oddělení

FN u sv. Anny v Brně

# Pokročilý (invazivní) karcinom močového měchýře

- Diagnóza pro multidisciplinární tým:
  - urolog
  - klinický onkolog
  - radioterapeut
  - patolog
  - radiodiagnostik
  - střední zdravotnický personál

## Neoadjuvantní chemoterapie – randomizované studie

Studie	n (počet nemocných)	Vstupní kritéria	Režim CHT	5leté přežití (%)		P value
				CHT + RC	Pouze RC	
<b>EORTC/MRC<sup>(1)</sup></b>	976	cT2G3-T4aN0–Nx	CMV	49 <sup>(2)</sup>	43 <sup>(2)</sup>	0,048
<b>INT 0080/SWOG 8710<sup>(2)</sup></b>	317	cT2–T4a N0	M-VAC	57	43	0,06
<b>Nordic I–II<sup>(3,4)</sup></b>	620	cT1G3–T4 Nx	CA + RT nebo CM	56 <sup>(1)</sup>	48 <sup>(1)</sup>	0,045
<b>JCOG<sup>(5)</sup></b>	307	cT2–T4a N0	M-VAC	57	43	0,07
<b>Italy (GISTV)<sup>(6)</sup></b>	171	cT2–cT4 N0	M-VAC	medián OS nebyl dosažen během 4 let		NS

1. Lancet 1999;354(9178):533–540; 2. N Engl J Med 2003;349(9):859–866; 3. J Urol 1996;155(6):1903–1906; 4. Scand J Urol Nephrol 2002;36(6):419–425; 5. Eur Urol 2005;48(2):202–205; 6. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; 1995, Philadelphia, PA

# Výhody předoperační systémové chemoterapie

- efektivní koncentrace cytostatika v nádorové tkáni
- odpovědi na cytostatika jsou v této fázi léčby vyšší
- možný downstaging s redukcí chirurgického výkonu
- kontrola mikrometastáz
- účinek chemoterapie může být hodnocen před chirurgickým výkonem a také po něm a má prediktivní význam

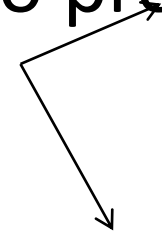
## Vlivy na přežití

- I. 5leté přežití s pozitivními okraji – 0 %
- II. reziduální neinvazivní karcinom (pTa, pT1, pTis vs. pT0 –  $p < 0,001$ )
- III. pozitivita uzlin –  $p < 0,001$
- IV. kombinace klinického stagingu + patologického post-stagingu po cystektomii –  $p < 0,001$

# Subanalýza operačního výkonu

signifikantními prediktory

pro přežití



lokální recidivu

- I. jsou negativní chirurgické okraje
- II. odstranění > 10 lymfatických uzlin
- III. podání neoadjuvantní chemoterapie

## Radikální cystektomie + lymfadenektomie

Výkon	5leté přežití	Bez lokální recidivy
cystektomie + neoadjuvance + > 10 uzlin	81 %	91 %
cystektomie + > 10 uzlin	66 %	90 %

Výkon	5leté přežití	Bez lokální recidivy
cystektomie + neoadjuvance, < 10 uzlin	55 %	73 %
cystektomie + < 10 uzlin	39 %	66 %

1. J Urol 2006;176:486–492

## Neoadjuvantní chemoterapie – prodloužení přežití

- metaanalýza v roce 2005 z 11 randomizovaných studií s 3 005 pacienty prokázala „level 1 evidence“ pro neoadjuvantní chemoterapii založenou na cisplatině
- **signifikantní prodloužení přežití bez příznaků nemoci a celkové přežití** (HR = 0,86, 95% CI 0,77–0,95; **p = 0,003**)
- snižuje riziko úmrtí o 14 %
- prodlužuje absolutní přežití v závislosti na onemocnění o 9 %



## Plus neoadjuvantní chemoterapie...

- prodloužení doby bez progresu ( $p < 0,001$ )
- prodloužení doby bez lokální recidivy ( $p < 0,001$ )
- prodloužení přežití bez metastáz ( $p < 0,001$ )

# Neoadjuvantní chemoterapie

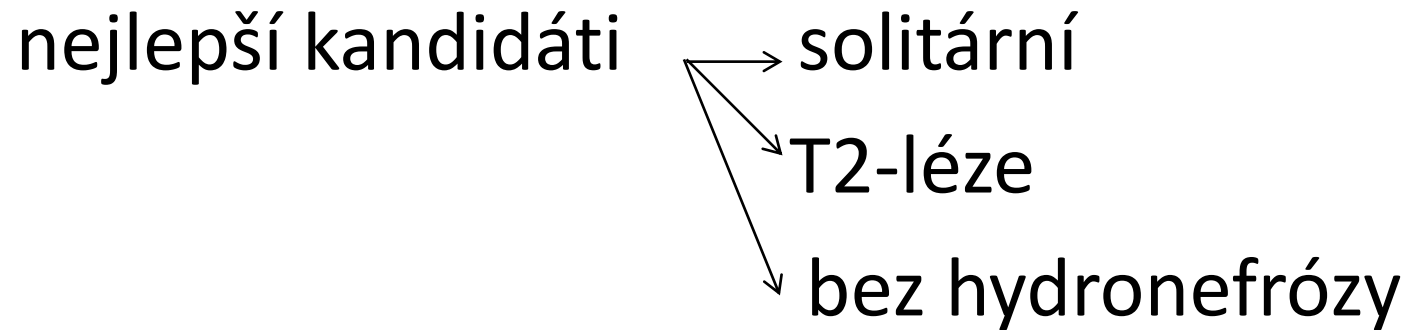
- tumory cT3, cT4a – přítomnost mikrometastáz
- jasní kandidáti pro neoadjuvantní chemoterapii
- doporučení kategorie 1<sup>(1)</sup>

Subanalýza studie NORDIC:<sup>(2)</sup>

- 8% benefit pro přežití pro celou skupinu léčených  
**15% benefit pro skupinu T3–T4**

1. <http://uroweb.org>; 2. Scand J Urol Nephrol 2002;36(6):419–425

## Neoadjuvantní chemoterapie – zachování močového měchýře – 30 % pT0 po neoadjuvanci



Optimální kombinace modalit není dobře definována.

Možná kombinace tří modalit – chemoterapie jako radiosenzibilizér (cisplatina), akcelerovaná frakcionovaná radioterapie, adjuvantní chemoterapie.

# Neoadjuvantní chemoterapie – chemoterapeutický režim

- M-VAC
- HD M-VAC + s podporou RF
- gemcitabin/cisplatina (GC)
  
- doporučen režim založený na cisplatině
- kombinace významně prodlužuje přežití a dobu bez progresu onemocnění ve srovnání s monoterapií cisplatinou
- nemožnost podání cisplatinu – není kandidát pro neoadjuvantní léčbu

# Neoadjuvantní chemoterapie – gemcitabin/cisplatina (GC) vs. M-VAC

	<b>pT0</b>	<b>&lt; pT2</b>
gemcitabin/cisplatina	26 %	36 %
M-VAC	28 %	35 %

# Neoadjuvantní chemoterapie a toxicita

Hodnocení toxicity v těchto studiích bylo konzistentní.

## Stupeň toxicity:

- stupeň 3      35–48 %
- stupeň 4      35–37 %

(nejčastěji neutropenie)

Žádná ze studií neprokázala, že by podání chemoterapie před operací zvyšovalo riziko operačních a pooperačních komplikací.

# Neoadjuvantní chemoterapie

## Guidelines – kategorie 1:

- **NCCN: od T2 do T4a N0**
- **EAU: T2–T4a N0**
- **ESMO** má ve svých doporučeních zakomponovánu neoadjuvantní chemoterapii

## Neoadjuvantní chemoterapie v procentech podání

- analýza 7 161 nemocných v USA ve stadiu III karcinomu močového měchýře v 90. letech
- adjuvantní chemoterapie 10,4 %

Databáze	90. léta	Po roce 2010
US National Cancer Database	1,2 %	10–21 %
Holandský registr	0,6 %	21 % (2013)



# Léčba metastatických nádorů močového měchýře

## Guidelines (NCCN, ESMO, EUA, Modrá kniha)

- chemoterapie je indikována v léčbě inoperabilního lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu
- chemoterapeutické režimy založené na cisplatině dosahují vysokých odpovědí

**Medián přežití – kolem 15 měsíců.**

# Léčba metastatických nádorů močového měchýře

	M-VAC • významná toxicita G3/4	Monoterapie – cisplatina
% odpovědí	39 %	12 %
Doba do progresse (měsíce)	10,0	4,3
Celkové přežití (měsíce)	12,5	8,2

1. J Clin Oncol 1992;10(7):1066–1073

## Léčba metastatických nádorů močového měchýře

	High-dose M-VAC <ul style="list-style-type: none"><li>• menší toxicita</li><li>• signifikantní redukce rizika úmrtí v 5letém sledování (21,8 % vs. 13,5 %; hazard ratio = 0,76)</li></ul>	M-VAC
% odpovědí	63 %	50 %
% kompletních remisí	21 %	9%
Doba do progresu (měsíce)	9,1	8,2
Celkové přežití (měsíce)	15,5	14,1

1. J Clin Oncol 2001;19(10):2638–2646

# Léčba metastatických nádorů močového měchýře s menší toxicitou a stejnou efektivitou

	M-VAC	Gemcitabin/cisplatina
% odpovědí	49%	46%
Doba do progresu (měsíce)	7,4	7,4
Celkové přežití (měsíce)	13,8	14,8

1. J Clin Oncol 2000;18(17):3068–3077

## Léčba metastatického uroteliálního karcinomu po selhání platinového derivátu






- Jaký léčebný režim u pokročilého a metastatického uroteliálního karcinomu močového měchýře po selhání platinového derivátu indikovat?
- Máme prognostické faktory?
- Máme zhodnocenou kvalitu života?

# Vinflunin v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu

Cytostatikum s registrací a úhradou v našich podmínkách:<sup>(1)</sup>

- monoterapie dospělých pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem z přechodného epitelu močového ústrojí po selhání předchozích režimů léčby obsahujících platinu ne ve více než jedné linii
- objektivní odpovědi u 24 % nemocných předtím léčených pro pokročilé onemocnění
- medián doby trvání odpovědi byl 9,1 měsíce a přežití bez progresse onemocnění bylo 3 měsíce
- medián celkového přežití představoval 6,6 měsíce<sup>(2)</sup>

# Shrnutí zkušeností z běžné praxe

Neselektovaných 418 nemocných, 87 center, retro/prospektivní	Německo 	Francie 	UK 	Španělsko 	Řecko 
Počet pacientů	77	134	38	102	67
1. linie léčby	chemoterapie založená na platinových derivátech				
ECOG PS*	medián KI 80 %	PS 0: 25 % PS 1: 46 % PS ≥ 2: 23 %	PS 0–1: 92 % PS 2: 8 %	PS 0: 31 % PS 1: 61 % PS 2: 8 %	PS 0: 24 % PS 1: 53 %
Metastázy viscerální	60 %	57 % (játra + plíce)	39 % plíce 29 % játra	29 % plíce 17 % játra	30 % játra
Počet cyklů	průměr: 5	medián: 5 [1–23]	medián: 3 [1–6]	medián: 4 [1–18]	medián: 4 [1–16]
DC (%) (disease control)	53	51	53	66	57
<b>Median OS (month) (overall survival)</b>	<b>7,7</b>	<b>8,2</b>	<b>9,5</b>	<b>10</b>	<b>11,9</b>
1. Clin Invest doi.10.4155/CLI.14.15					

Toxicita – stupeň (G) 3/4	Data z běžné praxe (registrační studie)	
Anémie G 3/4	7–8 %	(17,3 %)
Trombocytopenie G 3/4	1 %	(4,9 %)
Neutropenie G 3/4	3–17 %	(54,6 %)

Toxicita – stupeň (G) 3/4	Data z běžné praxe (registrační studie)	
Zácpa G 3/4	5–8 %	(15,3 %)
Zvracení/nevolnost G 3/4	3–6 %	(2,9 %/2,9 %)
Únava/astenie G 3/4	1–7 %	(15,8 %)

1. Clin Invest. doi.10.4155/CLI.14.15

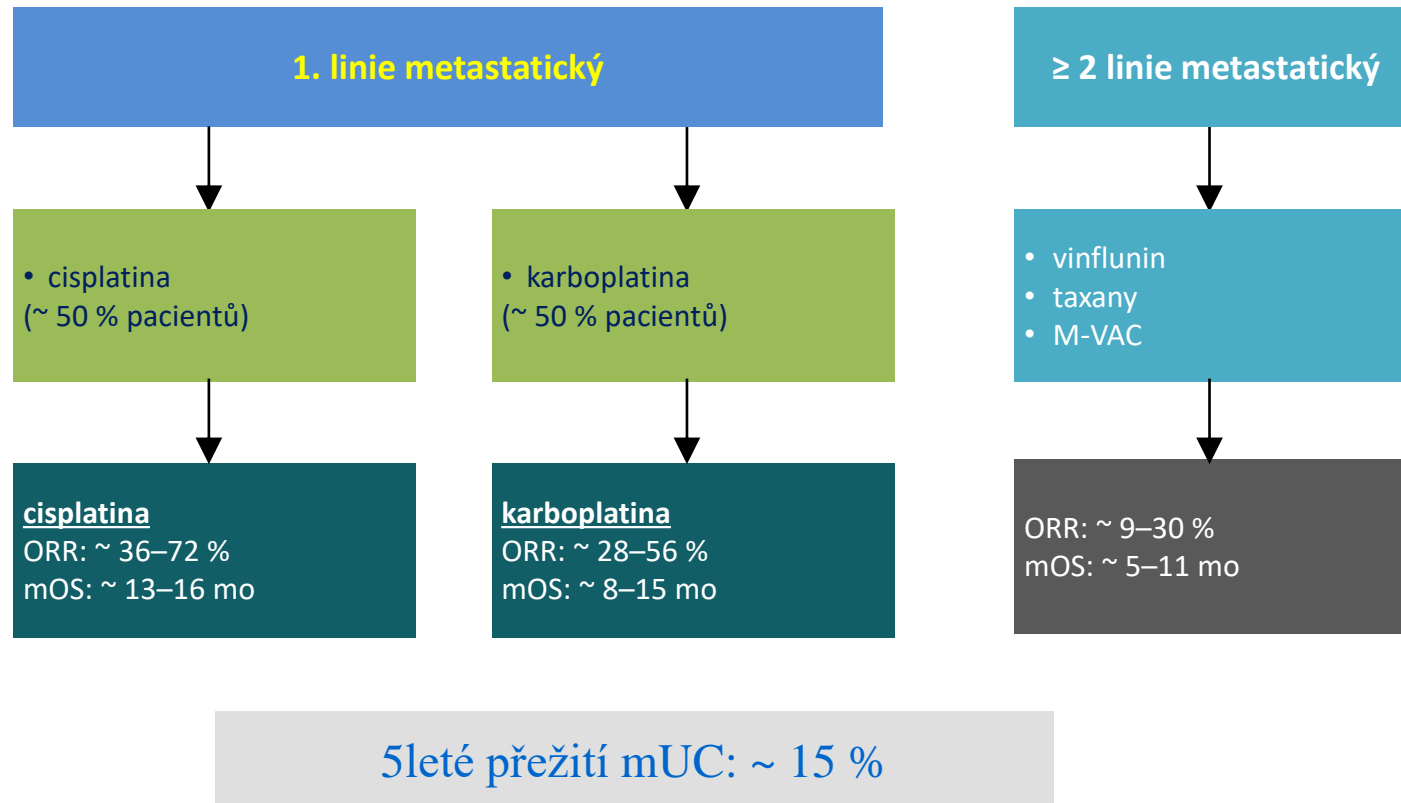


## EAU + ESMO Guidelines

In Europe, vinflunine is the only approved drug in this setting [I, B]: however, it is unknown whether other agents used in this setting would have a similar benefit.

Second-line treatment	
Offer vinflunine to patients progressing after platinum-based combination chemotherapy for metastatic disease. Alternatively, offer treatment within a clinical trial setting.	A*
<small>1. <a href="http://uroweb.org">http://uroweb.org</a>; 2. <a href="http://www.esmo.org">www.esmo.org</a></small>	

# Prognóza metastatické choroby léčené chemoterapií





PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

**First-line chemotherapy for locally advanced or metastatic disease**

	Standard regimens	Alternate regimens for select patients
<b>Cisplatin eligible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcitabine and cisplatin (category 1)</li> <li>DDMVAC with growth factor support (category 1)</li> </ul>	
<b>Cisplatin ineligible:</b> poor kidney function or poor PS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcitabine and carboplatin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gemcitabine</li> <li>Gemcitabine and paclitaxel</li> </ul>
<b>Cisplatin ineligible:</b> due to hearing/neuropathy but good kidney function and good PS		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine</li> </ul>

**Subsequent systemic therapy for locally advanced or metastatic disease**

- Participation in clinical trials of new agents is recommended.

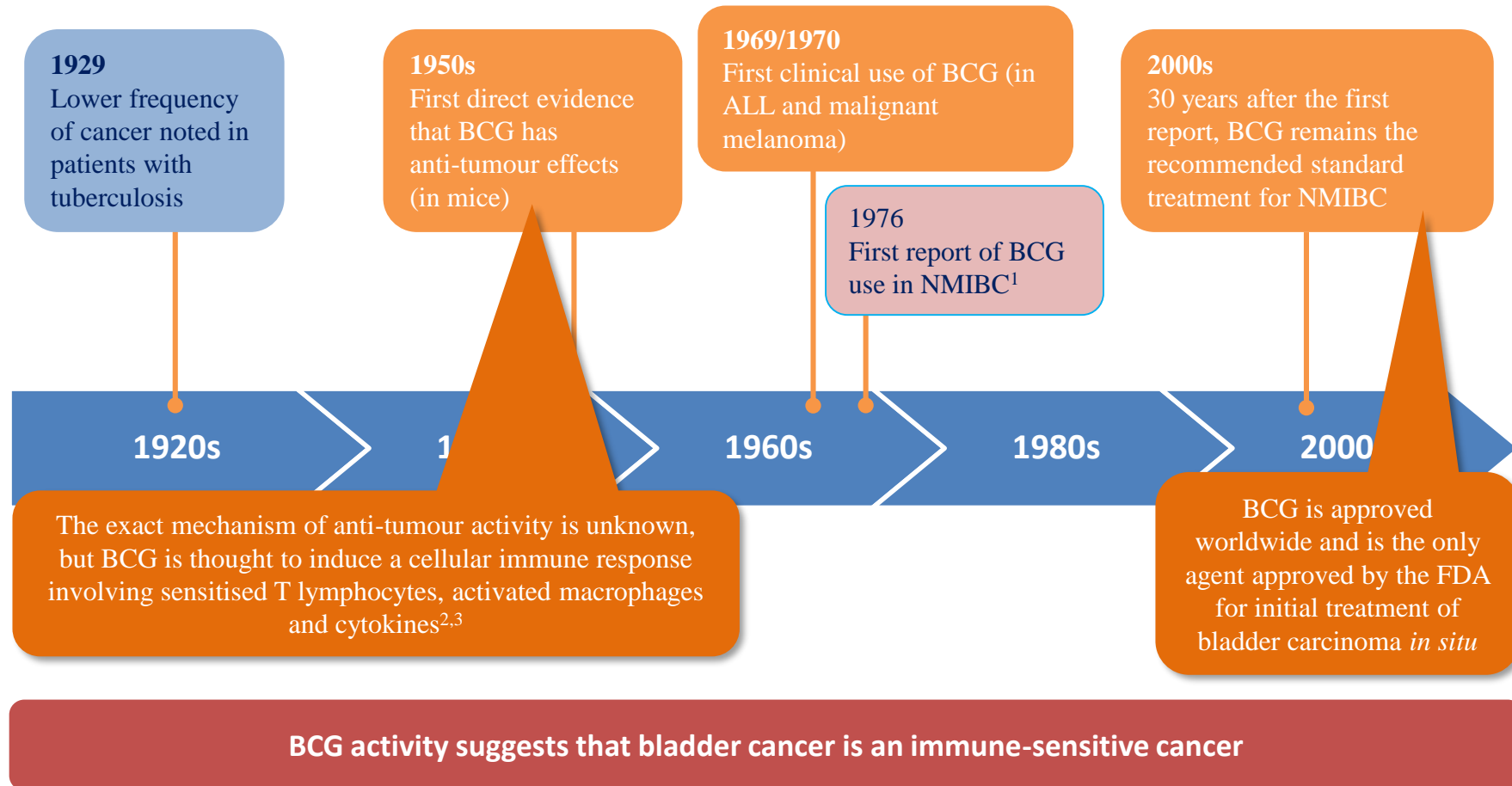
Standard regimens	Alternate regimens for select patients
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Atezolizumab</b></li> <li><b>Nivolumab</b></li> <li>Paclitaxel or docetaxel</li> <li>Gemcitabine</li> <li>Pemetrexed</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nab-paclitaxel</li> <li>Ifosfamide</li> <li>Methotrexate</li> <li>Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine</li> <li>Gemcitabine and paclitaxel</li> <li>Gemcitabine and cisplatin</li> <li>DDMVAC</li> </ul>

FDA approved Feb 2, 2017

NOTE: all recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged

## BCG vakcína v léčbě neinvazivního karcinomu močového měchýře – uroteliální karcinom je považován za nádor dobře ovlivnitelný imunoterapií



# Imunoterapie

Účinnost	
anti-PD-1	pembrolizumab nivolumab
anti-PD-L1	atezolizumab avelumab durvalumab
anti-CTLA-4	ipilimumab tremelimumab

## Přehled studií s imunoterapií

Compound	Trial name (NCT)	Phase	Dose	Population	Patients (n)	ORR (%)	Median PFS (months)	Median OS (months)	Details about biomarker cut-offs
<b>Atezolizumab</b> [39]	IMvigor 210 cohort 2 (02108652)	II, single-arm	1200 mg q3w	Post PBCT, unresectable or mUCB	310	15 (all-comers) 26 (IC2/3)	2.1 (all comers) 2.1 (IC1/2/3)	7.9 (all-comers) 6.5 (IC0) 6.7 (IC1) 11.4 (IC2/3)	IC0: ≤1% IC1: ≥1% to <5% IC2/3: ≥5% PD-L1 on tumor infiltrating immune-cells
<b>Atezolizumab</b> [54]	IMvigor 210 cohort 1 (02951767)	II, single-arm	1200 mg q3w	Platinum-ineligible, unresectable or mUCB	119	23 (all-comers) 28 (IC2/3)	2.7 (all-comers) 2.6 (IC0) 2.1 (IC1) 4.1 (IC2/3)	15.9 (all-comers) 12.3 (IC0/1) 19.1 (IC2/3)	
<b>Avelumab</b> [61]	JAVELIN Solid Tumor Trial (01772004)	Ib, single-arm	10 mg/kg q2w	Post PBCT, unresectable or mUCB or within 12 months of neo/adjuvant PBCT	241	17.6 (all comers) 25.0 (PD-L1 +) 14.7 (PD-L1 -)	1.5 (all-comers) 2.8 (PD-L1 +) 1.4 (PD-L1 -)	Survival-rate: 54.5% (all-comers) 61.2% (PD-L1+) 52.7% (PD-L1-)	PD-L1+: ≥5% staining on tumor cells
<b>Durvalumab</b> [62]	Study 1108 (01693562)	I/II, single-arm	10 mg/kg q2w	Post PBCT, unresectable or mUCB or platinum-ineligible	191 (182 2nd line or higher)	17.8 (all-comers) 27.6 (PD-L1 high) 5.1 (PD-L1 low/neg)	1.5 (all-comers) 2.1 (PD-L1 high) 1.4 (PD-L1 low/neg)	18.2 (all-comers) 20.0 (PD-L1 high) 8.1 (PD-L1 low/neg)	PD-L1 high: ≥25% on tumor cells (TC) or immune cells (IC) <25% on TC or IC
<b>Nivolumab</b> [52]	CheckMate 275 (02387996)	II, single-arm	3 mg/kg q2w	Post PBCT, unresectable or mUCB	270	19.6 (all-comers) 16.1 (PD-L1 < 1%) 23.8 (PD-L1 ≥ 1%) 28.4 (PD-L1 ≥ 5%)	2.0 (all-comers)	8.7 (all-comers) 6.0 (PD-L1 < 1%) 11.3 (PD-L1 ≥ 1%)	PD-L1 expression was assessed on tumor cell membranes
<b>Pembrolizumab</b> [53]	KEYNOTE 045 (02256436)	III, randomized	200 mg q3w (control arm: vinflunine, docetaxel, paclitaxel)	Post PBCT, unresectable or mUCB	542 (270 Pembrolizumab, 272 Chemotherapy)	Pembrolizumab: 21.1 (all-comers) Chemotherapy: 11.4 (all-comers)	Pembrolizumab: 2.1 (all-comers) Chemotherapy: 3.3 (all-comers) No difference for PD-L1 ≥ 10%	Pembrolizumab: 10.3 (all-comers) Chemotherapy: 8.0 (PCPS≥10%) 7.4 (all-comers) 5.2 (PCPS≥10%)	PD-L1 combined positive score (PCPS) defined as the percentage of PD-L1-expressing tumor and infiltrating immune cells relative to the total number of tumor cells
<b>Pembrolizumab</b> [59]	KEYNOTE 052 (02335424)	II, single-arm	200 mg q3w	Platinum-ineligible, unresectable or mUCB	370	24 (all-comers) 39 (PCPS≥10%)	2.0 (all-comers)	6-months-overall survival-rate: 67% (all-comers)	

# Checkmate 275: Nivolumab u metastatického nebo neresekabilního uroteliálního karcinomu po léčbě platinou fáze II

n = 270

- Metastatic or locally advanced urothelial carcinoma
- Disease progression on a prior platinum-based therapy
- Evaluable PD-L1 tumor tissue sample\*

Nivolumab  
3 mg/kg IV  
q2w (n = 270)

*Until progression or unacceptable toxicity*

- **Primary endpoint:** ORR<sup>†</sup> (BIRC) in all patients and in patients with PD-L1 expression  $\geq 1\%$  and  $\geq 5\%$
- **Secondary endpoints:** PFS, OS, safety, QoL, biomarkers

Treatment beyond progression is permitted under protocol defined circumstances

Patients were required to have an evaluable tumor tissue sample for PD-L1 expression testing at screening, but were not excluded based on PD-L1 status.

<sup>†</sup> RECIST v1.1.

BIRC = blinded independent review committee; CNS = central nervous system; CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IV = intravenous; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PD-L1 = programmed death ligand 1; PFS = progression-free survival; q2w = every 2 weeks; QoL = quality of life; tx = treatment

1. Galsky M, et al. Oral presentation at ESMO 2016. LBA31\_PR.

## Checkmate 275: Nivolumab u metastatického nebo neresekabilního uroteliálního karcinomu po léčbě platinou

Studie fáze II, bez přímého srovnání s chemoterapií.

Medián OS, měsíce (95% CI):

- všichni léčeni 8,74 (6,05–NR)
- PD-L1 < 1 % 5,95 (4,30–8,08)
- PD-L1 ≥ 1 % 11,30 (8,74–NR)

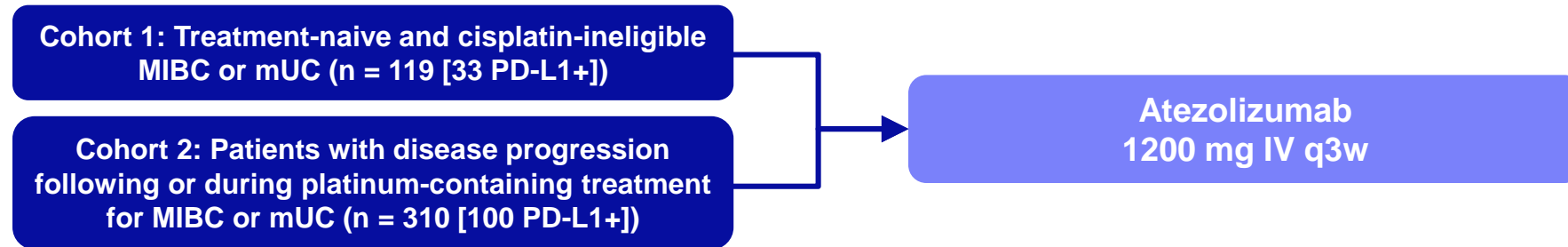


## Checkmate 275: Léčebná odpověď podle exprese PD-L1

Výsledek (%)	Všichni n = 265	PD-L1 < 1 % n = 143	PD-L1 ≥ 1 % n = 122	PD-L1 ≥ 5 % n = 81
<b>Potvrzená ORR nezávislou komisí</b>	19,6	16,1	23,8	28,4
95% CI	15,0–24,9	10,5–23,1	16,5–32,3	18,9–39,5
<b>Nejlepší celková odpověď</b>				
Kompletní remise	2,3	< 1	4,1	4,9
Parciální remise	17,4	15,4	19,7	23,5
Stabilizace choroby	22,6	17,5	28,7	28,4
Progrese choroby	39,2	46,9	30,3	25,9
Nelze určit	18,5	19,6	17,2	17,3

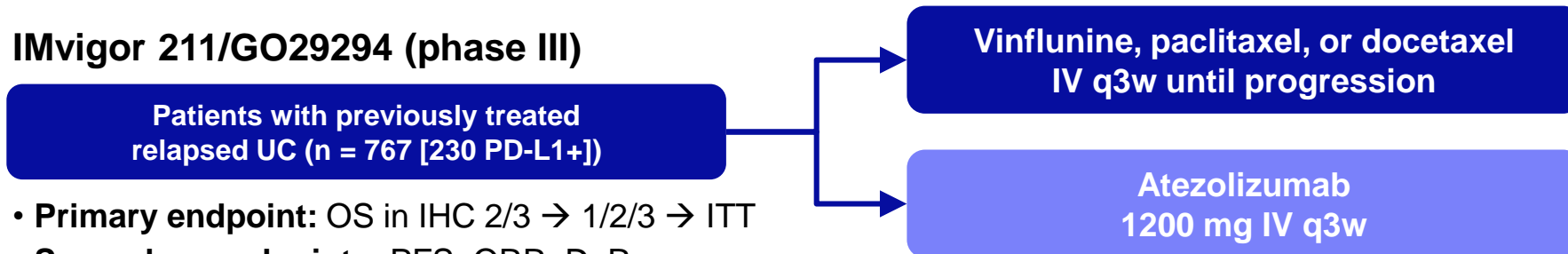
# Atezolizumab v první a druhé linii uroteliálního karcinomu

## IMvigor 210/GO29293 (phase II)



- **Primary endpoint:** ORR in IHC 2/3 → 1/2/3 → ITT
- **Secondary endpoints:** DoR, PFS, OS
- FPI: May 2014

## IMvigor 211/GO29294 (phase III)



- **Primary endpoint:** OS in IHC 2/3 → 1/2/3 → ITT
- **Secondary endpoints:** PFS, ORR, DoR
- FPI: Q4 2014

# IMvigor 211: randomizovaná studie III. fáze u pacientů s mUC po předchozí léčbě platinou

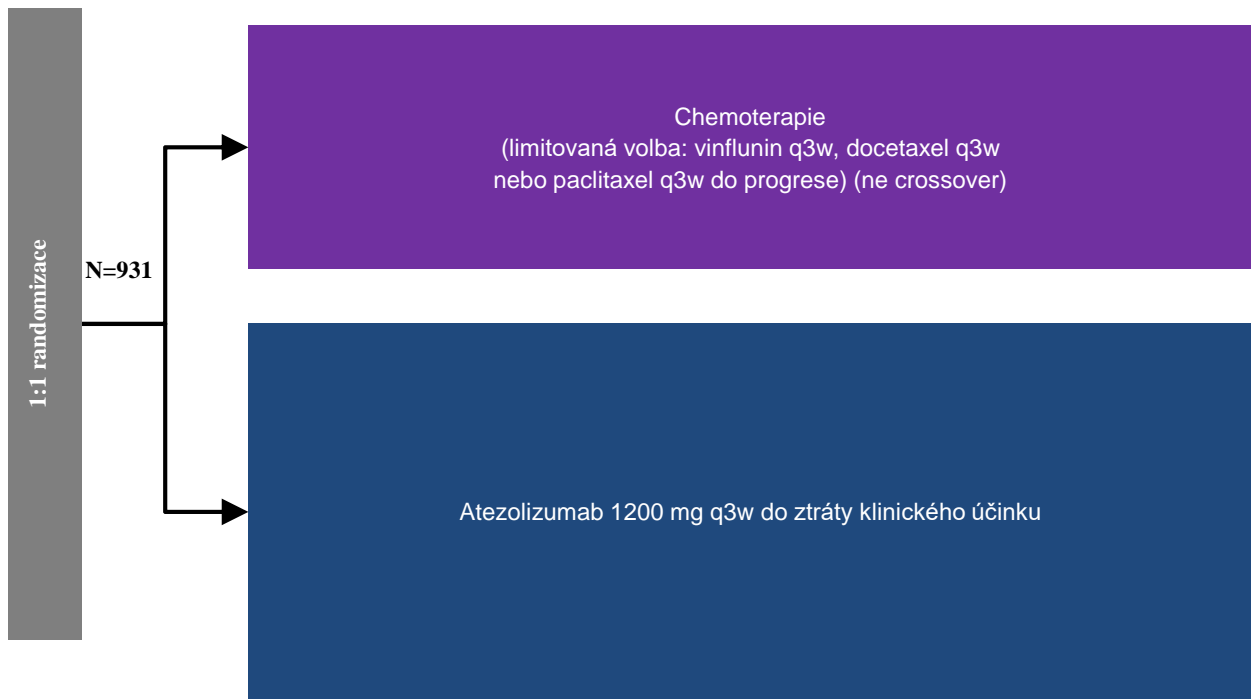
**Parametry:**

- 2/3L selhání léčby platinou
- TCC histologie / majorita TCC komponent
- archivní tkáň
- ECOG PS 0–1 (PS 2 vyloučeno)
- Lokálně pokročilý / 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)

**Primární cílový parametr:** hierarchické testování **celkového přežití (OS) u IHC 2/3** → IHC 1/2/3 → všichni (AC) populace  
FPI 13. ledna 2015; LPI 15. února 2016  
**Předpoklad: 7,5 měsíce mOS u kontrolovaného ramene;** 5% drop-out



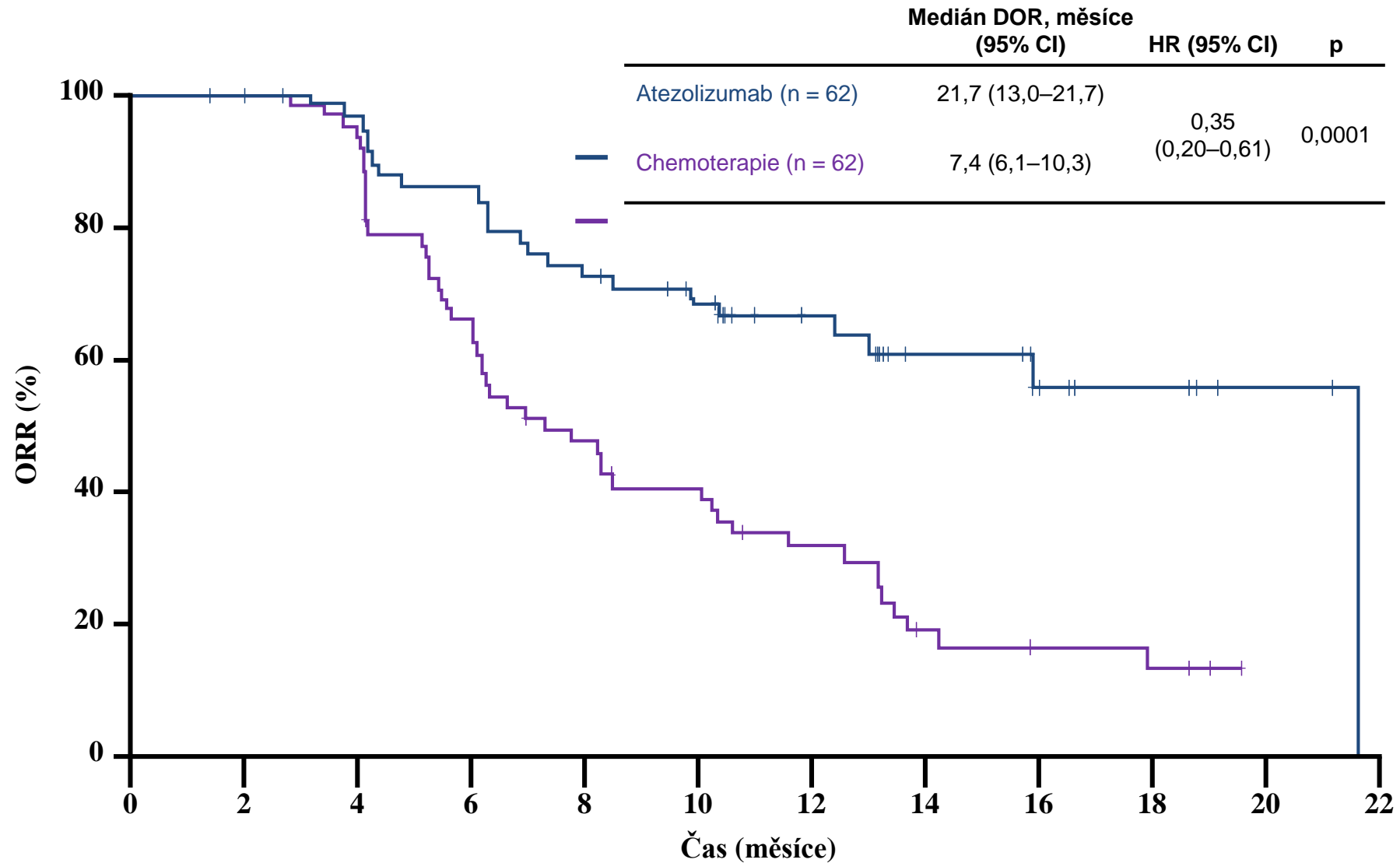
## DOR (trvání léčebné odpovědi) pro pacienty s potvrzenou objektivní odpovědí

Potvrzeno	IC2/3 (n = 51)		IC1/2/3 (n = 89)		ITT (n = 124)	
	Chemoterapie (n = 25)	Atezolizumab (n = 26)	Chemoterapie (n = 45)	Atezolizumab (n = 44)	Chemoterapie (n = 62)	Atezolizumab (n = 62)
Počet událostí, n (%)	20 (80,0)	10 (38,5)	35 (77,8)	18 (40,9)	49 (79,0)	23 (37,1)
Medián DOR, měsíce (95% CI)	<b>8,3</b> (5,6–13,2)	<b>15,9</b> (10,4–NE)	<b>8,3</b> (6,3–13,2)	<b>15,9</b> (9,9–NE)	<b>7,4</b> (6,1–10,3)	<b>21,7</b> (13,0–21,7)

V ITT populaci byla odpověď u **39 z 62 pacientů** užívajících atezolizumab (**62,9 %**), zatímco u respondentů, kteří dostávali chemoterapii, byly odpovědi na léčbu u 13 z 62 (21,3 %) osob.

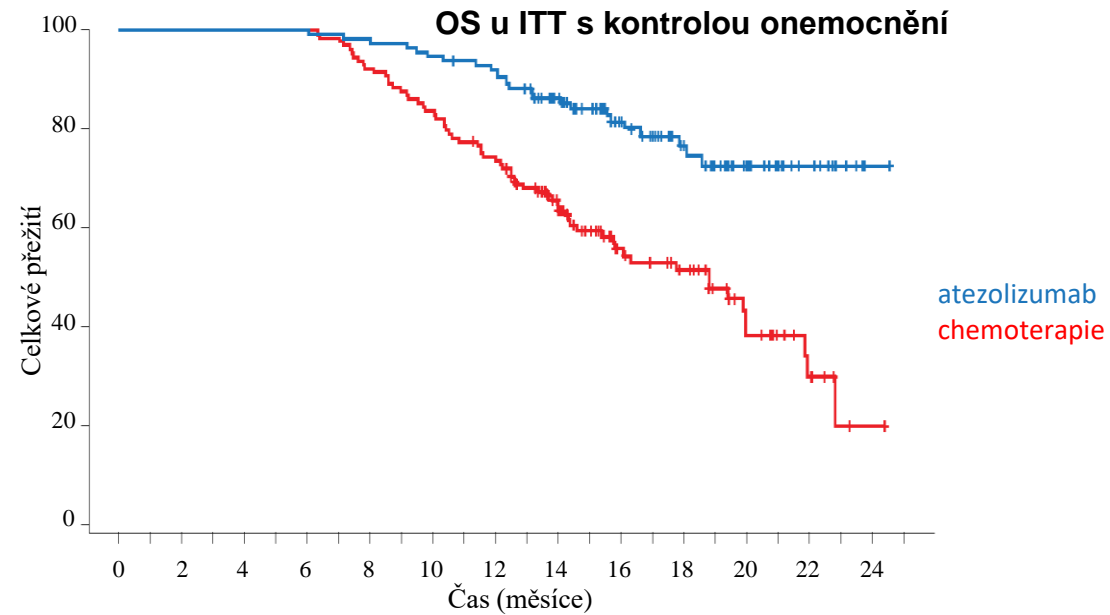
Navíc 66,5 % pacientů v rameni s atezolizumabem a 31,7 % v rameni s chemoterapií mělo trvání odpovědi 12 měsíců.

## DOR u investigátorů dle RECIST v1.1 (pro potvrzené odpovědi)



# Kontrola onemocnění

Ke dni posledního čtení dat většina pacientů (63 %) reagujících na léčbu s atezolizumabem nadále pokračovala v léčbě ve srovnání s 21 % pacientů léčených chemoterapií.



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

## Atezolizumab vs. chemoterapie (taxany, vinflunin)

### IMvigor 211 fáze III: celkové přežití – žádná výhoda pro imunoterapii

	IC2/3 vysoké % (n = 234)		IC1/2/3 jakékoliv % (n = 625)		ITT celá skupina (n = 931)	
	CHT (n = 118)	Atezolizumab (n = 116)	CHT (n = 309)	Atezolizumab (n = 316)	CHT (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 měsíce; atezolizumab: 17,3 měsíce; ITT: 17,3 měsíce
- CHT: chemoterapie
- Na základě exprese PD-L1 byli nemocní zařazeni do tří podskupin: **IC0 (< 1 %)**, **IC1 (≥ 1 %, ale < 5 %)** a **IC2/3 (≥ 5 %)**

# Shrnutí

- Studie IMvigor 211 nesplnila primární cílový parametr celkového přežití (OS) ve srovnání s chemoterapií.
- Celkové míry odpovědí (ORR) byly podobné s dříve publikovanými daty ze studií fáze II IMvigor 210 a podobné mezi oběma studijními rameny.
- Medián doby trvání odpovědi (mDOR), sekundární cílový parametr pro pacienty užívající atezolizumab, byl 21,7 měsíce u celkové studijní populace ve srovnání se 7,4 měsíce u populace s chemoterapií.
- Ke dni posledního čtení dat většina pacientů (63 %) reagujících na léčbu atezolizumabem nadále pokračovala v léčbě ve srovnání s 21 % pacientů léčených chemoterapií.
- Dobrý bezpečnostní profil imunoterapie vs. chemoterapie ve stupni III, IV.



# 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  
200 mg IV q3w

- **Primary endpoint:** ORR (RECIST 1.1) in PD-L1+ subjects (IRR)
- **Secondary endpoints:** ORR (RECIST 1.1) in all-comers (IRR), ORR (modified RECIST 1.1) in PD-L1+ subjects (IRR), ORR (modified RECIST 1.1) in all-comers (IRR), ORR (RECIST 1.1) in PD-L1+ subjects (site radiology review), ORR (RECIST 1.1) in all-comers (site radiology review)
- **FPI:** Feb 2015

## KEYNOTE-045 (phase III)

Recurrent/progressed UC  
n = 470

Investigator's choice CT\* IV q3w  
until progression

Pembrolizumab  
200 mg IV q3w

- **Primary endpoint:** OS, PFS (RECIST 1.1)
- **Secondary endpoints:** ORR (RECIST 1.1), ORR (modified RECIST 1.1), PFS (modified RECIST 1.1)
- **FPI:** Oct 2014

\* Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV, or vinflunine 320 mg/m<sup>2</sup> IV on Day 1 Q3W  
1. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335424](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335424); 2. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256436](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256436)

## Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma (Phase III)

Celkové přežití – pembrolizumab vs. chemoterapie (hazard ratio for death, 0,73; 95% CI, 0,59–0,91; **p = 0,002**).

Medikace	Medián OS (měsíce)
pembrolizumab	10,3 měsíce (95% CI, 8,0–11,8)
chemoterapie (taxany, vinflunin)	7,4 měsíce (95% CI, 6,1–8,3)

1. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256436](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256436)

## Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma (Phase III)

% pacientů	Pembrolizumab n = 270	Všichni n = 272	Paclitaxel n = 74	Docetaxel n = 84	Vinflunin n = 87
ECOG ≥ 1	53,7	59,6	60,7	57,1	59,8
Metastázy v játrech	33,7	34,9	26,2	28,6	47,1
Hemoglobin < 10 g/dl	15,9	16,2	20,2	15,5	12,6
< 3 měsíce od konce předchozí léčby	38,1	38,2	34,5	46,4	34,5
Rizikové faktory Hb < 10 g/dl, meta játra, PS > 0					
0	20,0	16,5	17,9	19,0	13,8
1	35,9	35,7	38,1	35,7	32,2
2	24,4	29,4	27,4	26,2	35,6
3–4	16,7	16,5	15,5	17,9	14,9
Perioperační (neoadjuvantní/adjuvantní)	11,5	19,5	17,9	21,4	14,9

# Nežádoucí účinky – atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab

Table 2. Common adverse events and immune-related adverse events (irAEs) in registration trials of checkpoint inhibitors in urothelial cancer.

Mechanism of action	Atezolizumab (IMvigor210 cohort 1) [54]		Atezolizumab (IMvigor210 cohort 2) [39]		Avelumab (JAVELIN Solid Tumor Trial) [61]		Durvalumab (Study 1108) [62]		Nivolumab (CheckMate-275) [52]		Pembrolizumab (Keynote-045) [53]		Pembrolizumab (Keynote-052) [59]	
	PD-L1 inhibitor		PD-L1 inhibitor		PD-L1 inhibitor		PD-L1 inhibitor		PD-1 inhibitor		PD-1 inhibitor		PD-1 inhibitor	
Adverse Events (%)	All	= 3/4	All	= 3/4	All	= 3/4	All	=3/4	All	= 3/4	All	= 3/4	All	= 3/4
Overall	66	16	69	16	62	7	61	7	64	18	61	15	62	16
Fatigue	30	3	30	2	14	1	19	0	15	2	14	1	17	2
Pruritus	11	1	10	<1	6	0	5	0	9	0	20	0	14	<1
Rash	5	1	7	<1	11	<1	7	0	5	1	NR	NR	10	<1
Arthralgia	4	0	7	1	NR	NR	6	0	NR	NR	NR	NR	1	<1
Diarrhea	12	2	8	<1	5	<1	8	<1	7	2	9	1	8	<1
Colitis	1	1	1	1	NR	NR	<1	0	NR	NR	2	1	2	1
Increased ALT	4	3	NR	NR	NR	NR	4	1	NR	NR	NR	NR	3	1
Increased AST	3	3	3	1	1	<1	3	2	NR	NR	NR	NR	4	1
Hepatitis	1	1	NR	NR	NR	NR	1	<1	2	2	NR	NR	1	1
Hypothyroidism	7	0	NR	NR	3	0	5	0	8	0	17	0	NR	NR
Dermatitis	3	0	NR	NR	NR	NR	<1	0	16	1	NR	NR	NR	NR
Hypophysitis	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pneumonitis	0	0	2	1	3	<1	<1	0	3	1	4	2	1	<1
Renal Failure	2	2	NR	NR	NR	NR	<1	<1	1	<1	<1	<1	NR	NR
Influenza-like illness	3	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Neurological	NR	NR	NR	NR	<1	<1	NR	NR	NR	NR	<1	<1	NR	NR

PD-1: programmed death; PD-L1: programmed death ligand-1; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; NR: not reported.

## S léčbou související nežádoucí účinky – porovnání imunoterapie vs. chemoterapie

	Imunoterapie	Vinflunin
	Stupeň 3/4	Stupeň 3/4
S léčbou související nežádoucí účinky vinfluninu včetně hematologických (v %)	6–18	1–50
Únava	2–3	15
Pruritus	< 1	0
Průjem	< 1–1,9	3
Snížená chuť k jídlu	0	0,5
Hypothyroidismus	0	–
Nauzea	< 1	3
Astenie	< 1–1,5	15
Vyrážka	1,1	0
Horečky	0	při neutropenii vyššího stupně
<small>1. <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256436">www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256436</a>; 2. Powles et al., 2017; 3. J Clin Oncol 2009;27(27):4454–4461</small>		

## Kvalita života během léčby

### **Chemoterapie vinfluninem:**

- zlepšení klinického benefitu pro vinflunin ve srovnání s BSC
- méně pacientů podstoupilo alespoň 1 paliativní radioterapii (4 % vs. 24 %)

### **Imunoterapie:**

- dotazník EORTC QLQ C30 a EQ-5D, vizuální analogové škály – kvalita života během podání imunoterapie, měřená změnou oproti době při zařazení do studie, zůstala stabilní a celkový zdravotní stav měl tendence se nadále zlepšovat

**Děkuji za pozornost.**