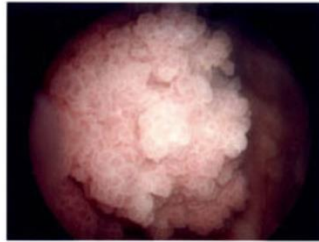

Immuntherapie beim Urothelkarzinom - für alle und jeden?

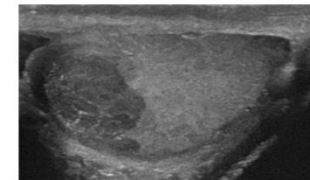
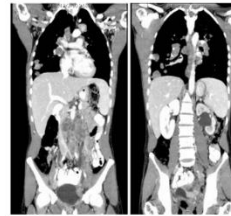
Maximilian Brandt

Immuntherapie in der Urologie

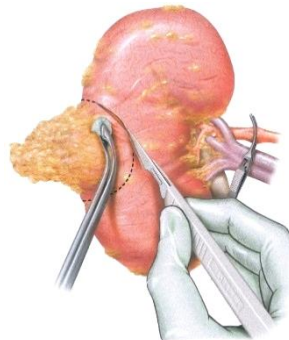
Urothelkarzinom



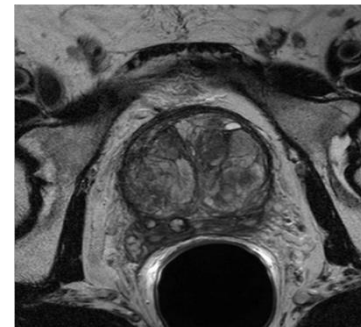
Hodentumoren



Nierenzellkarzinom

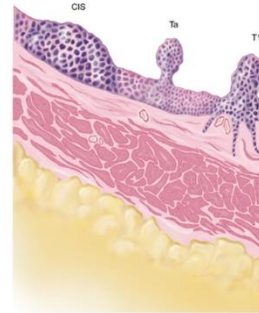
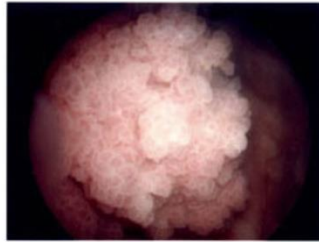


Prostatakarzinom

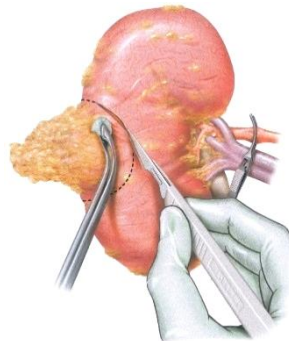


Immuntherapie in der Urologie

Urothelkarzinom

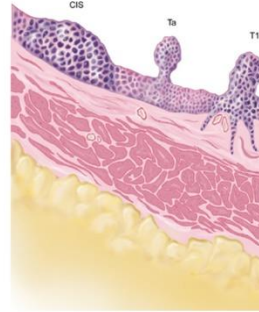
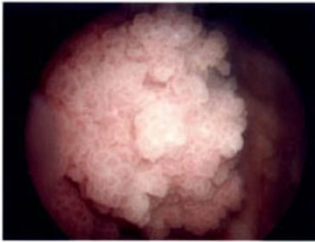


Nierenzellkarzinom



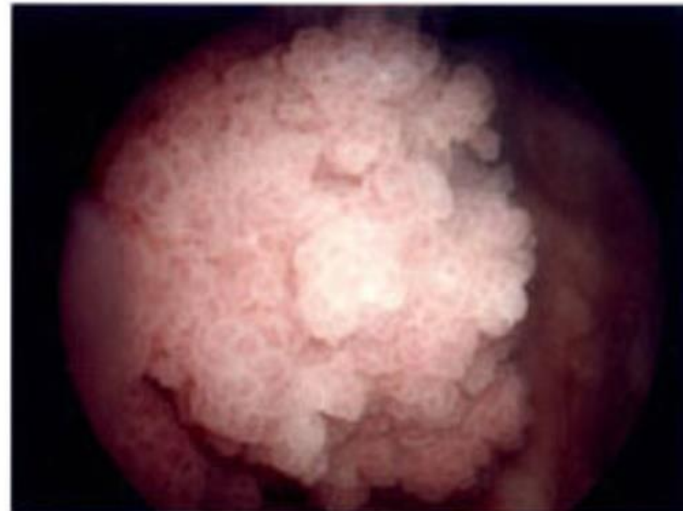
Immuntherapie in der Urologie

Urothelkarzinom



M0

Immuntherapie beim Nicht Muskel-invasiven Urothelkarzinom (NMIBC)



Beispiel Erstbefund Urothelkarzinom Transurethrale Resektion der Harnblase



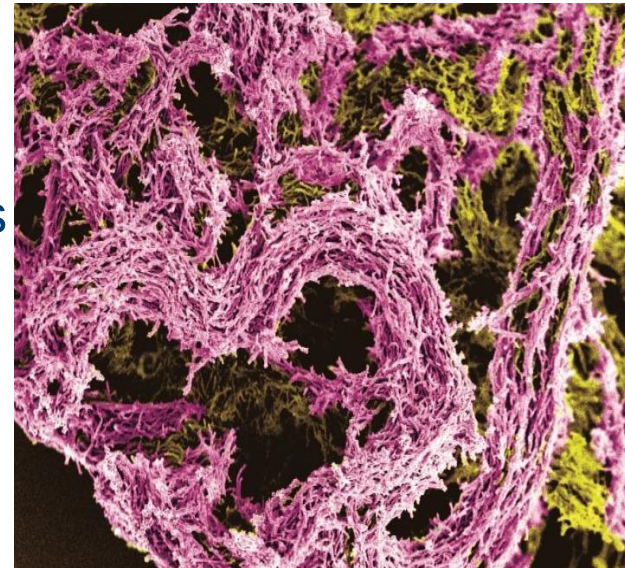
- *Histologie: pTa, G2 multifokal*
- *Möglichkeiten der Immuntherapie beim NMIBC?*

Immuntherapie mit dem Immunmodulator BCG (Bacillus-Calmett-Guérin)

- *Mycobacterium bovis*
- Attenuierter Tuberkuloseerreger (immunmodulatorisch)
- T-Zell vermittelte Entzündungsreaktion, Zerstörung des Tumors durch NK-Zellen
- Komplikationen: Granulomatöse

Entzündungen der unteren Harnwege, Sepsis

- Erstgabe 3w post OP
- Reduktion der **Progression** um 27%
- Reduktion der **Rezidive** um bis zu 70%



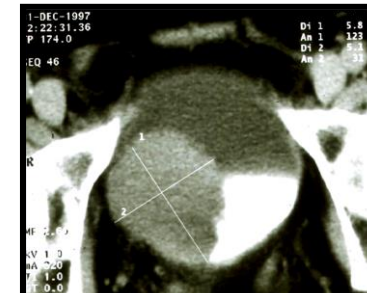
BCG beim NMIBC

Risikogruppe	Tumorstadien
Low-risk NMIBC	- Solitär pTa G1 <3cm - Solitär pTa G2 (low grade) <3cm - CIS/NEMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)



BCG beim NMIBC

Risikogruppe	Tumorstadien
Low-risk NMIBC	- Solitär pTa G1 <3cm - Solitär pTa G2 (low grade) <3cm - CIS/NMIP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)
Intermediate-risk NMIBC	- Solitär pTaG1 ≥3cm - Multifokal pTaG1 - Solitär pTaG2 (low grade) ≥3cm - Multifokal pTaG2 (low grade) - pTa G2 (high grade) - Jeder pTaG2 (wenn keine genaueres Grading bekannt ist) - Jedes Karzinom aus der Low-risk-Gruppe, das innerhalb von 12 Monaten rezidiert

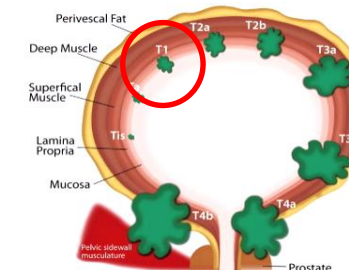


BCG beim NMIBC

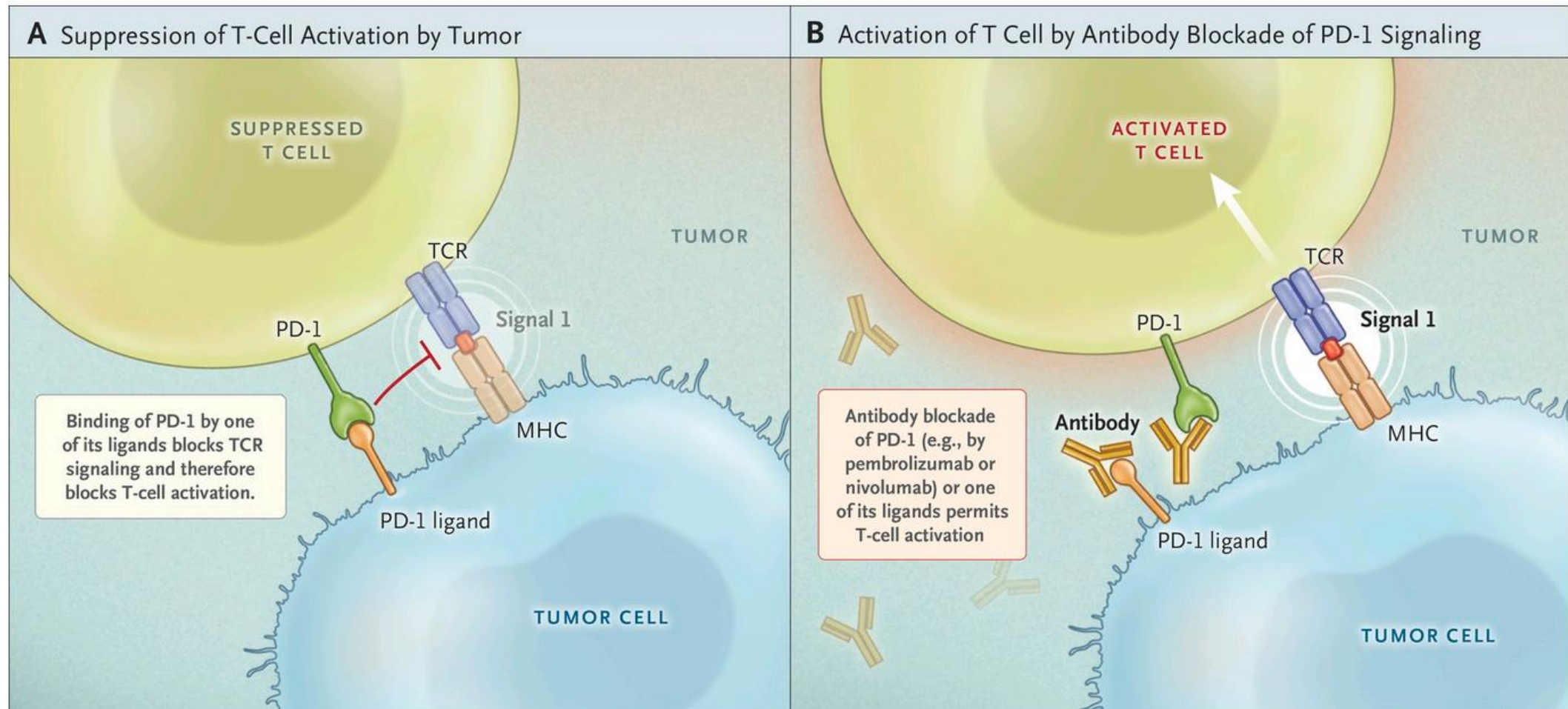
Risikogruppe	Tumorstadien
Low-risk NMIBC	 - Solitär pTa G1 <3cm - Solitär pTa G2 (low grade) <3cm - CIS/NEMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)
Intermediate-risk NMIBC	- Solitär pTaG1 ≥3cm - Multifokal pTaG1 - Solitär pTaG2 (low grade) ≥3cm - Multifokal pTaG2 (low grade) - pTa G2 (high grade) - Jeder pTaG2 (wenn keine genaueres Grading bekannt ist) - Jedes Karzinom aus der Low-risk-Gruppe, das innerhalb von 12 Monaten rezidiert
High-risk NMIBC	Alle Karzinome mit folgenden Kriterien: - Alle T1 Tumoren - Alle G3 (high grade) Tumoren - Jedes Cis - Multiple rezidivierende und grosse Tumoren (> 3 cm) Ta G1/G2 (wenn die genannten Voraussetzungen gleichzeitig vorliegen) - Aggressive histologische Varianten des Urothelkarzinoms mit lymphoepithelialer, plasmazytoider, plattenepithelialer, mikropapillärer und / oder kleinzelliger Komponente sowie „nested“ Variante



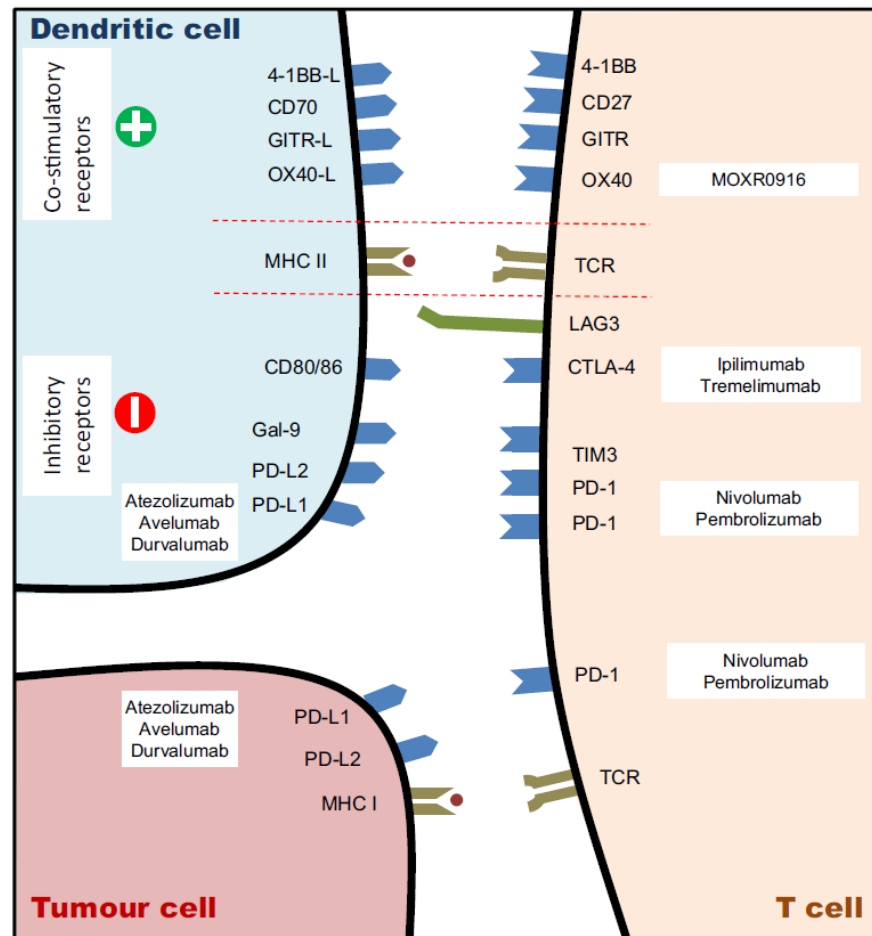
z.B. T1-Tumor



Mechanismus der Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern



Gängige monoklonale Antikörper in der Uro-Onkologie



- Atezolizumab
- Pembrolizumab
- Nivolumab
- Durvalumab
- Avelumab

Immuntherapie mit monoklonalen Antikörper beim NMIBC

Immuntherapie beim NMIBC

KEYNOTE - 057

Pembrolizumab for the Treatment of Patients with High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin: Extended Follow-Up of KEYNOTE-057 Cohort A

A. V. Balar¹; A. M. Kamat²; G. S. Kulkarni³; E. M. Uchio⁴; J. L. Boormans⁵; M. Roumigué⁶; L. E. M. Krieger⁷; E. A. Singer⁸; D. F. Bajorin⁹; P. Grivas¹⁰; H. K. Seo¹¹; H. Nishiyama¹²; B. R. Konety¹³; K. Nam¹⁴; J. P. Zambon^{14,*}; E. Kapadia¹⁴; R. de Wit⁵

Results: Efficacy

Table 1. Overall Response Rate by Central Review at Month 3

N = 96	n	%	95% CI
CR	39	40.6	30.7-51.1
Non-CR	56	58.3	47.8-68.3
Persistent ^a	40	41.7	31.7-52.2
Recurrent ^b	6	6.3	2.3-13.1
NMIBC stage progression ^c	9	9.4	4.4-17.1
Non-bladder malignancy ^d	1	1.0	0.0-5.7
Progression to T2	0	0	NA-NA
Nonevaluable ^e	1	1.0	0.0-5.7

NA, not applicable.

^aDefined as patients who at first evaluable assessment had CIS ± papillary tumor.

^bDefined as pathologically confirmed appearance of papillary tumor (high-grade Ta or T1) without CIS at first evaluable assessment.

^cIncrease in stage from CIS and/or high-grade Ta at baseline to T1 disease.

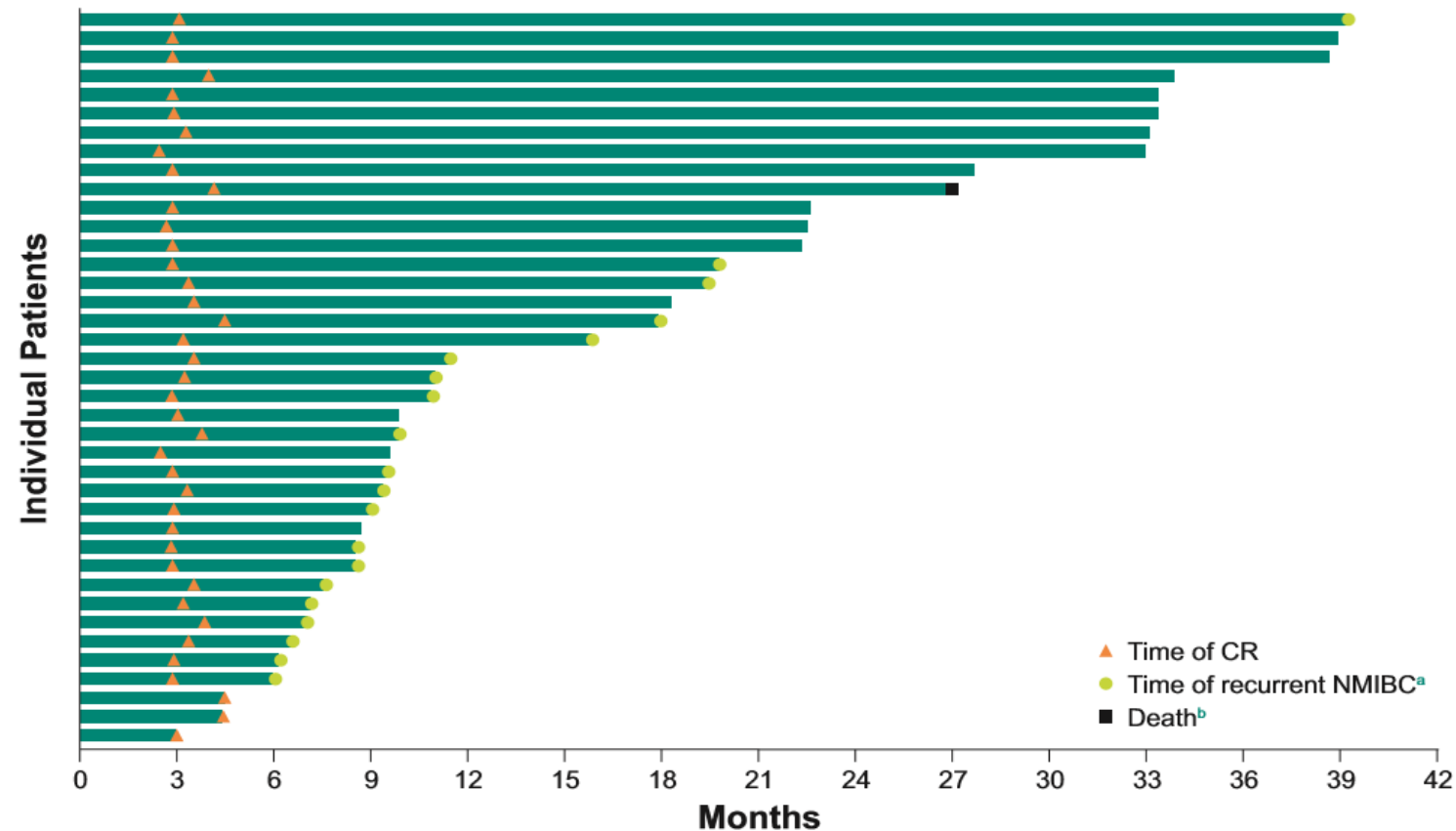
^dPatient developed new liver lesions (substantiated by imaging) and later had a second primary malignancy of pancreatic cancer. Subsequent review of the baseline imaging showed subtle findings that, in retrospect, could be attributed to pancreatic cancer. Clinical course and laboratory values further supported the diagnosis of metastatic pancreatic cancer.

^ePatients whose protocol-specified efficacy assessments were missing or who discontinued the study medication for reasons other than progressive disease are considered nonresponders.

Immuntherapie beim NMIBC

KEYNOTE - 057

Figure 4. Time to CR and Recurrence of HR NMIBC in Patients Who Have Experienced CR



^aPathologically confirmed reappearance of HR NMIBC (CIS and/or high-grade Ta and/or T1 disease) after a disease-free interval (at each month or afterward).

^b1 patient died of congestive cardiac failure (not related to treatment).

Immuntherapie beim NMIBC

KEYNOTE - 057

Subsequent Treatment After Pembrolizumab and Pathological Upstaging

Table 2. Summary of Subsequent Treatments for Bladder Cancer by Responder Status^a

	Cohort A N = 96		
	CR n = 14	Initial CR No Longer Ongoing n = 25	Never CR n = 57
Receiving subsequent treatment,^b n (%)			
Cystectomy	0	11 (44.0)	29 (50.9)
Therapy or procedure (excluding cystectomy)^{c,d}	1 (7.1)	12 (48.0)	30 (52.6)
Local procedures	1 (7.1)	9 (36.0)	17 (29.8)
Intravesical therapies	0	10 (40.0)	20 (35.1)
Systemic therapies	0	1 (4.0)	9 (15.8)
No or unknown subsequent therapy	13 (92.9)	3 (12.0)	8 (14.0)

^aStatus of patient at the time of the last on-study efficacy assessment.

^bSubsequent treatment includes any new anticancer therapy, radiation treatment, or surgical procedure performed to treat BCG-unresponsive NMIBC that persisted or recurred after pembrolizumab treatment. It does not include procedures that were performed simultaneously with radical cystectomy or were not performed to treat bladder cancer.

^cPatients might have received multiple therapies or undergone multiple procedures and might be counted more than once. Eleven patients received other therapies in addition to cystectomy and are counted in the Cystectomy and Therapy or Procedure (excluding cystectomy) rows.

^d1 patient in the CR group achieved initial CR but subsequently withdrew consent for study treatment because of persistent low-grade AEs and entered survival follow-up, during which time the patient underwent a local biopsy procedure.

Kombination aus BCG und PD-1 Inhibitor beim NMIBC

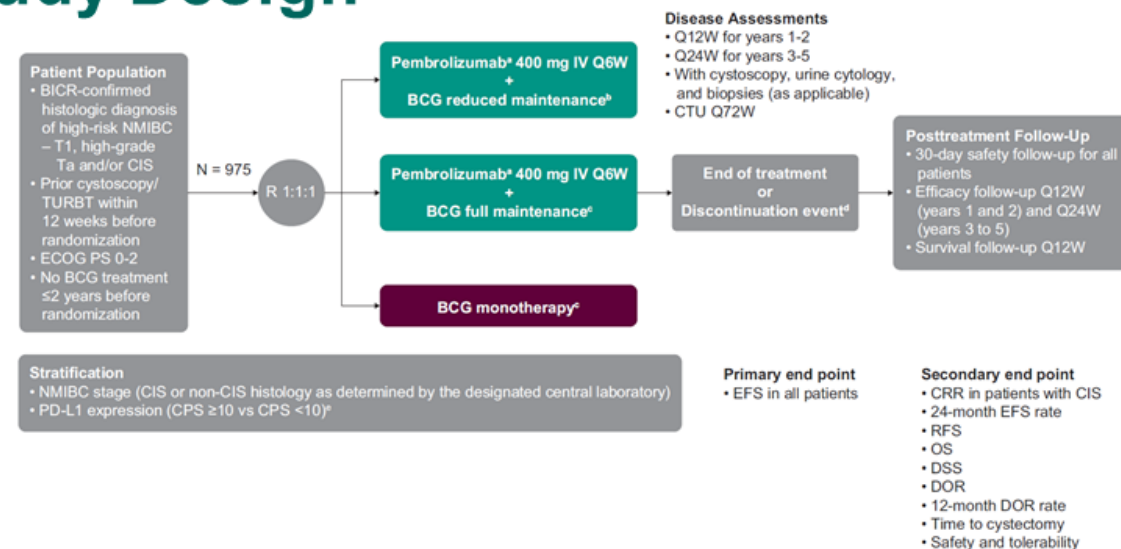
KEYNOTE - 676

KEYNOTE-676 Cohort B: Randomized Comparator-Controlled Cohort to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Bacillus Calmette-Guérin in Patients with High-Risk Bacillus Calmette-Guérin Treatment-Naïve Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer

Shahrokh Shariat¹; Gary Steinberg²; Ashish M. Kamat³; Neal Shore⁴; Shaheen Alanee⁵; Hiroyuki Nishiyama⁶; Kijoeng Nam⁷; James Luke Godwin⁷; Ekta Kapadia⁷; Noah Hahn⁸

Shariat MK-3475 KN676 Cohort B ESMO 2021

Study Design



CPS, combined positive score; CTU, computed tomography urography; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IV, intravenously; Q6W, every 6 weeks; Q12W, every 12 weeks; Q24W, every 24 weeks; Q72W, every 72 weeks; R, randomization.

*Pembrolizumab treatment will be limited to 9 infusions (approximately 1 year).

^bBCG 50-mg induction therapy administered via intravesical instillation weekly for 6 weeks followed by maintenance weekly for 3 weeks at week 13.

^cBCG 50-mg induction therapy administered via intravesical instillation weekly for 6 weeks followed by maintenance weekly for 3 weeks at weeks 13, 25, 49, and 73.

^dStudy treatment will continue until documented disease progression, start of a new anticancer treatment, unacceptable toxicity, or withdrawal of the patient.

^eCPS defined as the number of PD-L1–staining cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages) divided by the total number of viable tumor cells, multiplied by 100.

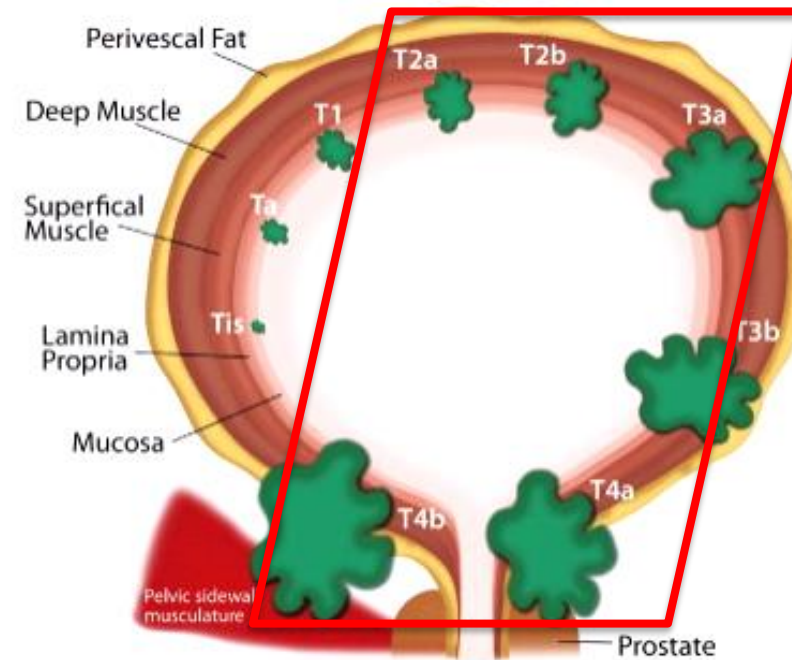
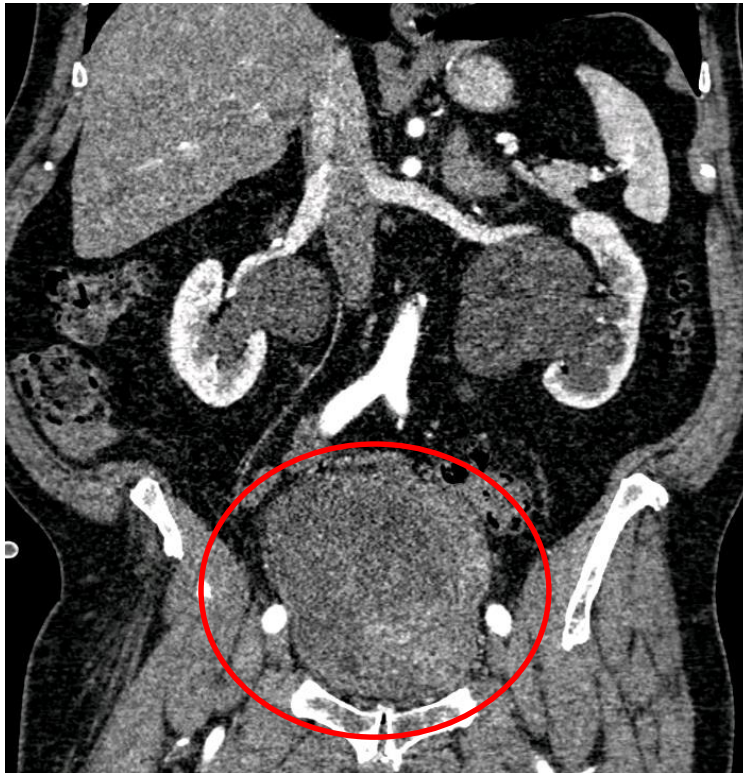
Studienlage zur Immun- und anderen Therapien beim NMIBC

Table 1 Ongoing or unpublished clinical trials for patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)				Table 1 (continued)					
Treatment agent (control)	Phase	BCG-Status (risk)*	Title	Treatment agent (control)	Phase	BCG-Status (risk)*	Title [trial IDs]	Accrual target	Completion date
BCG-augmented immunotherapy ALT-803 plus BCG (BCG)	I/II	N (H)	A Study	Docetaxel-PM (mitomycin C)	III	E (H)	A Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety Of Intravesical Nanoxel®M (Docetaxel-PM) In Bacillus Calmette-Guerin Refractory Non-Muscle Invasive Bladder Cancer [NCT02982395]	88	June 2021
Table 1 (continued)				Table 1 (continued)					
Treatment agent (control)	Phase	BCG-Status (risk)*	Title [trial IDs]						
Targeted therapy/toxins/photodynamic therapy									
Rapamycin with BCG	I	N	A Randomized Study of Rapamycin Combined With Intravesical BCG in Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer [NCT02753309]	33	September 2021				
Tamoxifen citrate	II	N (L/I)	Phase II Trial of Estrogen Receptor Targeted Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer With Tamoxifen [NCT02197897]	19	July 2018				
Metformin	II	N (L/I)	Phase II Study of Oral Metformin for Intravesical Treatment of Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TROJAN) [NCT03379909]	49	October 2025				
Pemigatinib-FGFR1,2,3 inhibitor	II	N (I)	Phase 2 Window of Opportunity Study of Pemigatinib in Non-muscle Invasive Bladder Cancer Patients With Recurrent Low- or Intermediate-Risk Tumors [NCT03914794]	43	May 2023				
Sunitinib with BCG	II	N (H)	A Phase II Study of Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Followed by Sunitinib for the Treatment of High Risk Non-muscle Invasive Lower Urinary Tract Urothelial Carcinoma [NCT00794950]	36	August 2019				
Lenalidomide with BCG (BCG)	II	N (H)	Immune Modulation by Addition of Oral Lenalidomide to Intravesical BCG (Bacille Calmette-Guerrin) for Therapy of Non-muscle-invasive Transitional Cell Bladder Cancer [NCT01373294]	17	December 2018				
APL-1202-methionine aminopeptidase II type inhibitor	Ib	E (I/H)	Study of APL-1202 in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Patients Who Are Resistant to One Induction Course of BCG Treatment (NMIBC) [NCT03672240]	NR	October 2019				
BGI398	I	E (H)	Pilot Study of BGI398 in Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder [NCT02657486]	NR	January 2020				
Vicinium	III	U	Open-Label, Multicenter, Ph 3 Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Intravesical Vicinium™ in Subjects With Non-Muscle-Invasive Carcinoma in Situ and/or High-Grade Papillary Disease of the Bladder Treated With BCG [NCT02449239]	134	December 2021				
ABI-009	I/II	U	A Combined Phase 1 and Phase 2 Study of Albumin-bound Rapamycin Nanoparticles (Nab-rapamycin, ABI-009) in the Treatment of BCG Refractory or Recurrent Nonmuscle Invasive Transitional Cell Bladder Cancer [NCT02009332]	40	December 2020				
TLD-1433	II	U	Intravesical Photodynamic Therapy (PDT) in BCG Refractory/Intolerant Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Patients [NCT03945162]	125	May 2022				
Radiation									
XRT + fluorouracil + mitomycin C	II	N/E (H)	A Phase II Protocol for Patients With Stage T1 Bladder Cancer to Evaluate Selective Bladder Preserving Treatment by Radiation Therapy Concurrent With Radiosensitizing Chemotherapy Following a Thorough Transurethral Surgical Re-Staging [NCT00981656; RTOG0926]	37	October 2023				
*BCG-status/risk: N BCG-naïve, E BCG-exposed (not including BCG-unresponsive), U BCG-unresponsive, L low-risk, I intermediate risk, H high risk. NR not reported									
Chemotherapy									
Neoadjuvant mitomycin C (TURBT alone)	II	N (L/I/H)	The Effect of Neoadjuvant Mitomycin C on Bladder Cancer Outcomes [NCT01724800]	III	N (H)		S1602, A Phase III Randomized Trial to Evaluate the Influence of BCG Strain Differences and T Cell Priming With Intradermal BCG Before Intravesical Therapy for BCG-Naïve High-Grade Non-muscle Invasive Bladder Cancer [NCT03091660; S1602]	969	February 2025
Neoadjuvant mitomycin C (adjuvant)	II	N (L/I/H)	The Effect of Neoadjuvant Mitomycin C on Bladder Cancer Outcomes [NCT01724800]	I/II	N (I/H)		A Phase 1/2, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Safety, Immune Response and Clinical Activity of HS-410 in Patients With Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Who Have Undergone Transurethral Resection of Bladder Tumor (TURBT) [NCT02010203]	104	April 2018
Mitomycin C with BCG (BCG)	III	N (H)	Adding Neoadjuvant Mitomycin C to BCG (BCG)	II	E (H)		A Randomized, Prospective, Phase II Study to Determine the Efficacy of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Given in Combination With PANVAC Versus BCG Given Alone in Adults With High Grade Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Who Failed at Least 1 Induction Course of BCG [NCT02015104]	32	February 2020
Mitomycin C with BCG (BCG)	III	N (H)	The Effect of Mitomycin C on Bladder Cancer Outcomes [NCT01724800]						

FAZIT 1

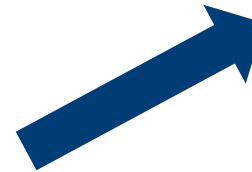
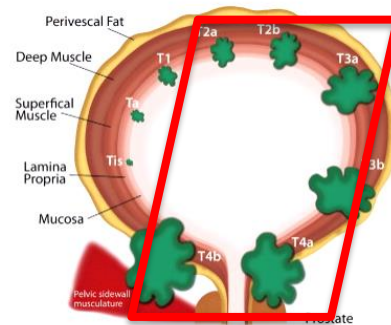
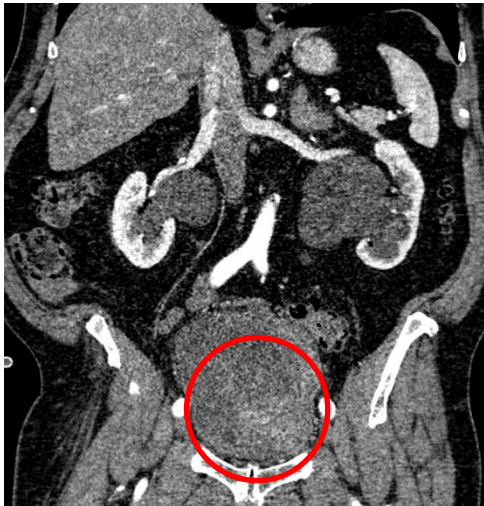
- *BCG als Immunmodulator ist seit langem in der NMIBC-Therapie Standard*
- *Immuntherapie beim NMIBC mit monoklonalen AK wird in laufenden Studien untersucht und ist aktuell noch kein Standard*

Immuntherapie beim Muskelinvasiven Urothelkarzinom (MIBC)



Immuntherapie beim Muskelinvasiven Urothelkarzinom (MIBC)

M0



Neoadjuvante (Immun-)therapie beim MIBC - M0 ?

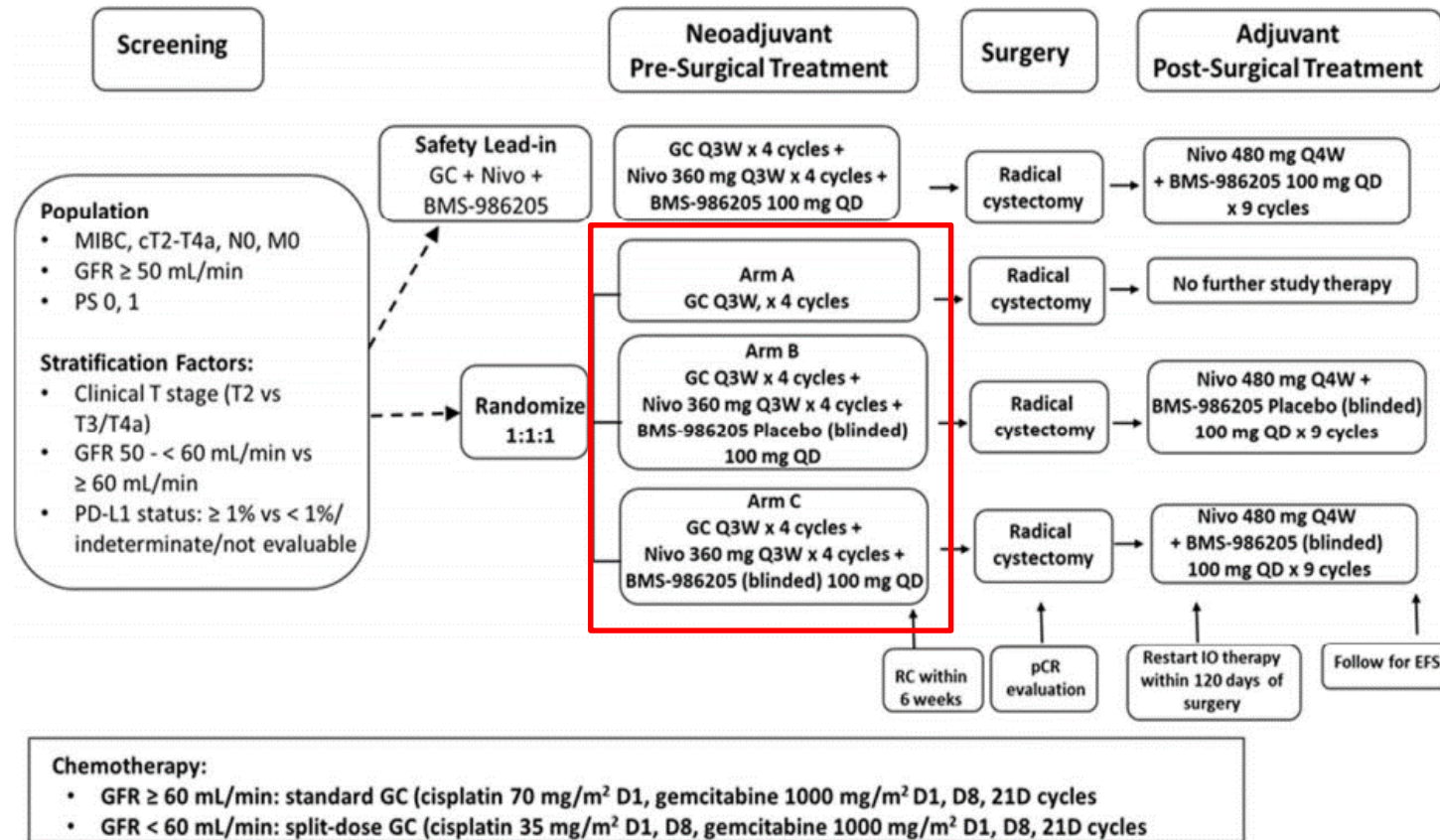
9.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq T2$) soll das Therapiekonzept multidisziplinär vor Therapiebeginn festgelegt werden.
	Konsens

9.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Level of Evidence B	Eine neoadjuvante Chemotherapie sollte 3-4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie beinhalten.
Level of Evidence 1++ Quality of Evidence nach GRADE moderat	Quellen: [881]
	Konsens

5 % absoluter Benefit nach 5 Jahren

Aktuell keine Immuntherapie in der Neoadjuvanz, aber....

Neoadjuvanzstudie BMS - CA017-078 beim MIBC - M0



Teilnehmendes Studienzentrum

Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie Universitätsmedizin Mainz

Adjuvante (Immun-)therapie beim MIBC - M0 ?

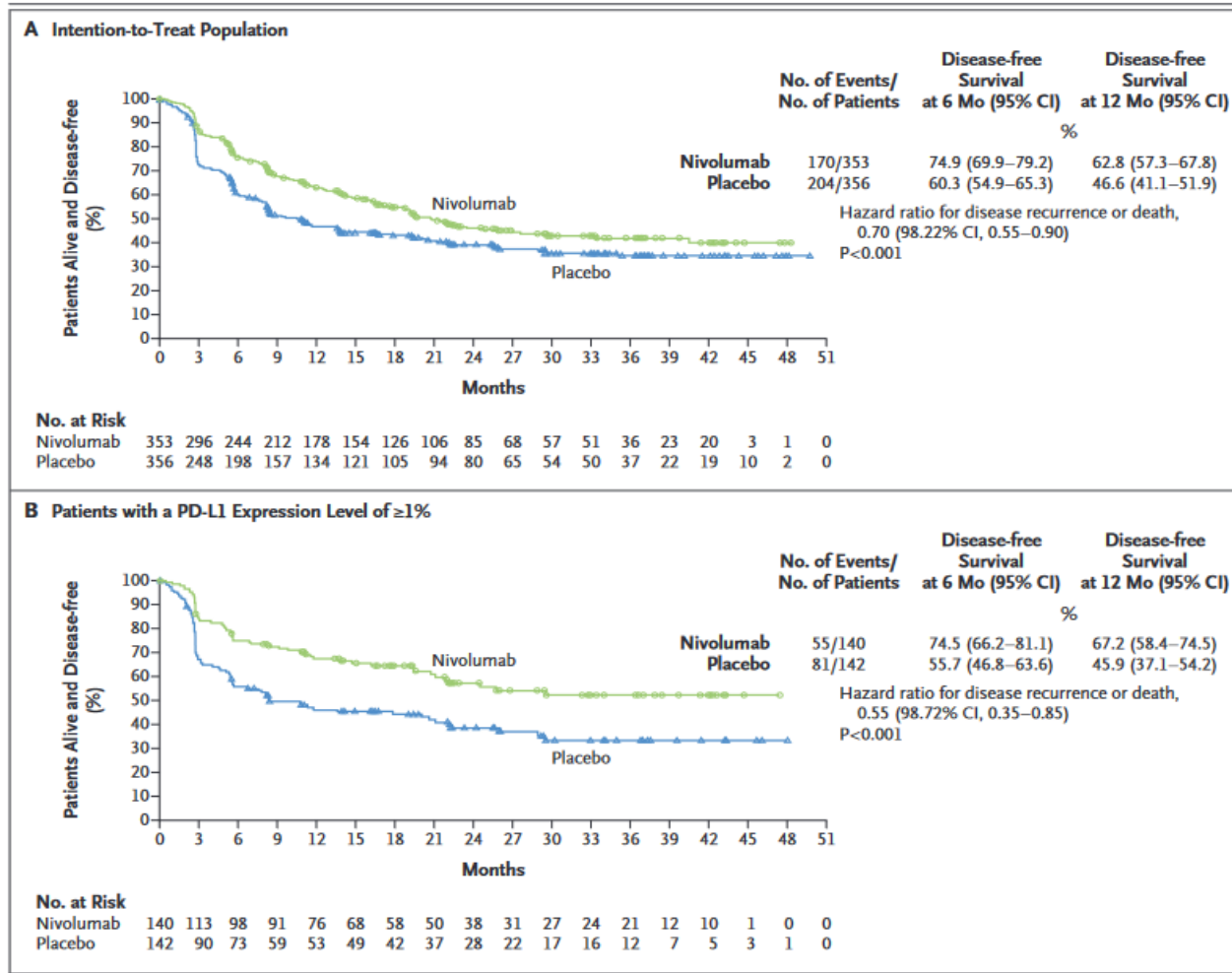
9.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit organüberschreitendem, muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ($\geq pT3$) und/oder pN+ soll eine multidisziplinäre Abstimmung zur weiteren Therapieplanung erfolgen.
	Konsens

9.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die adjuvante Kombinationschemotherapie (3-4 Zyklen) nach Zystektomie soll cisplatinbasiert sein.
Level of Evidence 1++ Quality of Evidence nach Grade moderat	Quellen: [881] Reduktion der Gesamtmortalität um 26%
	Konsens

Aktuell keine Immuntherapie in der Adjuvanz, aber....

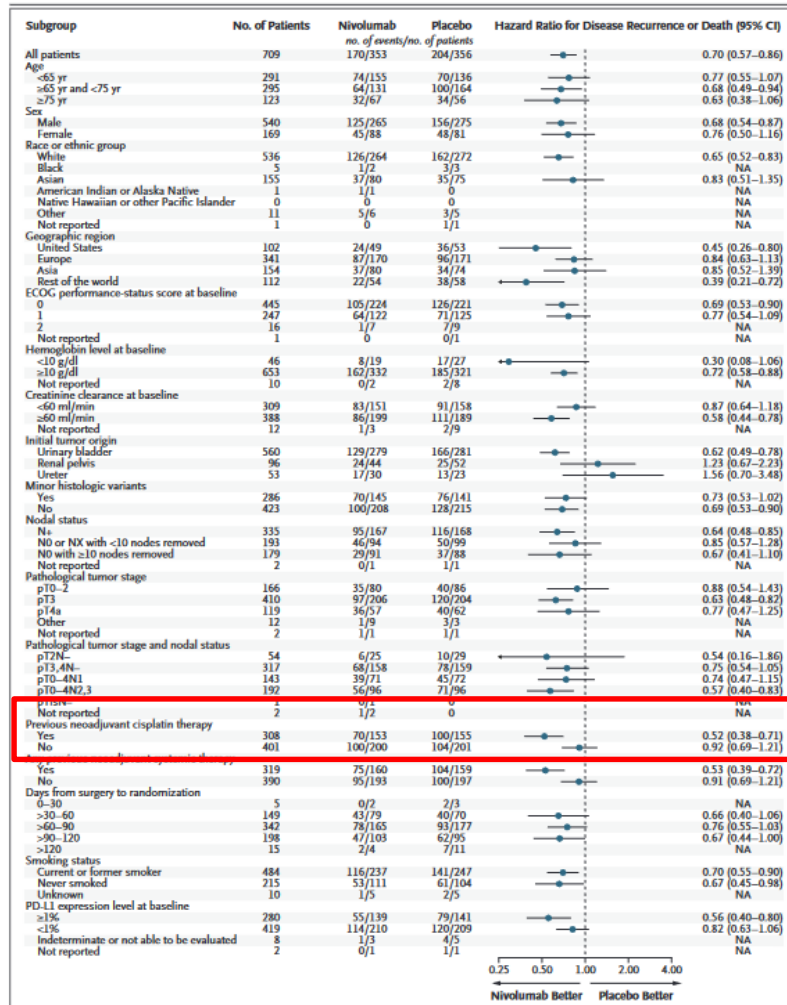
Adjuvante Immuntherapie

Checkmate - 274



Adjuvante Immuntherapie

Checkmate - 274

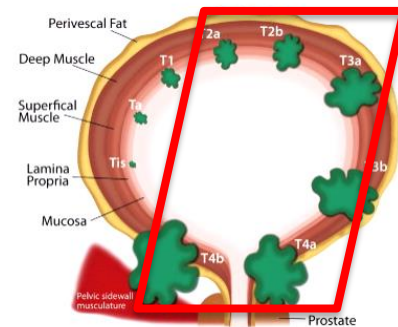


FAZIT 2

- *BCG als Immunmodulator ist seit langem beim NMIBC Standard*
- *Immuntherapie beim NMIBC mit monoklonalen AK wird in laufenden Studien untersucht und ist aktuell noch kein Standard*
- Neoadjuvante Immuntherapie beim MIBC, M0 ist aktuell noch kein Standard. Eventuell in naher Zukunft.
- Daten zur adjuvanten Immuntherapie sind vielversprechend und werden höchstwahrscheinlich in die Leitlinien einfließen

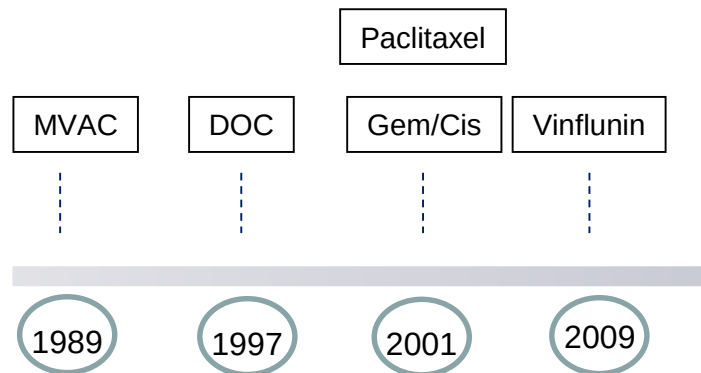
Immuntherapie beim Muskel-invasiven Urothelkarzinom (MIBC)

Urothelkarzinom



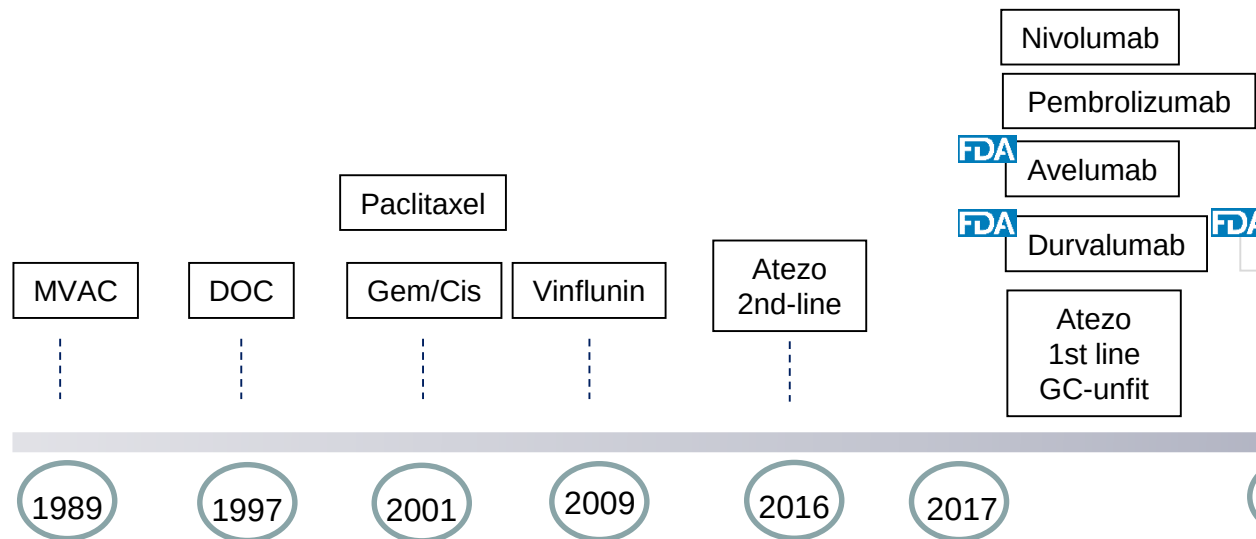
M1

Systemtherapie des metastasierten Urothelkarzinoms



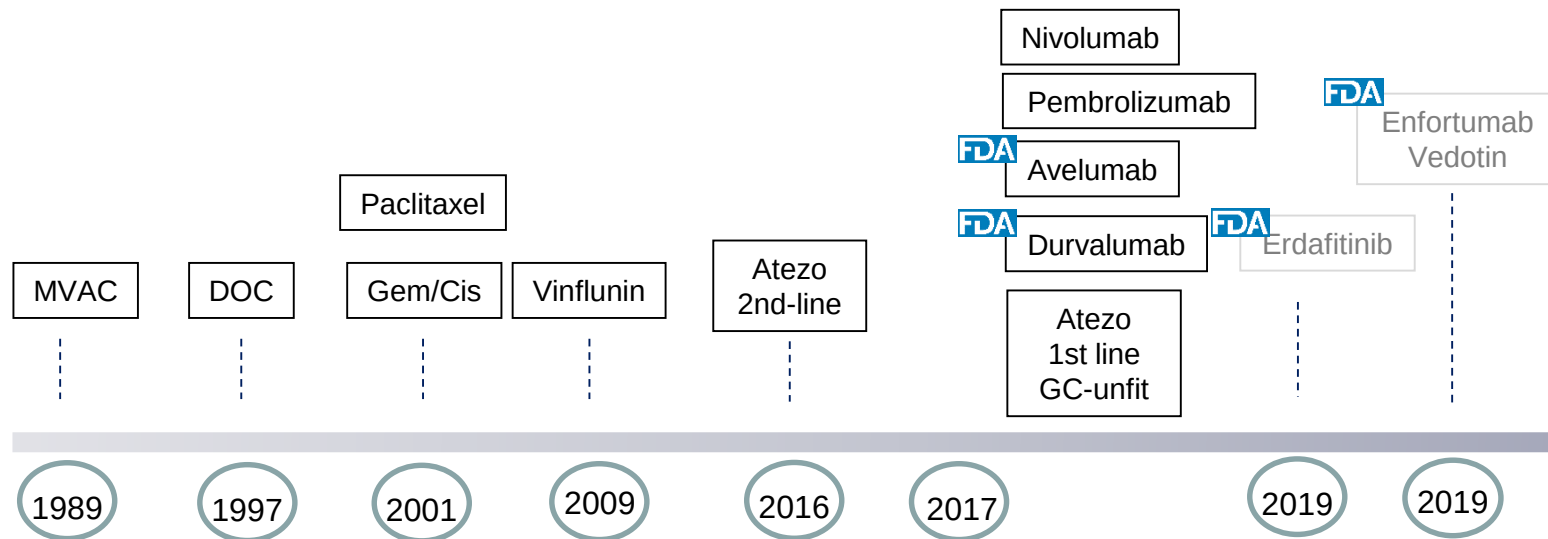
Sternberg CN et al. Cancer 1989; 64: 2448–2458. McCaffrey J et al. J Clin Oncol 1997; 15: 1853–1857. von der Maase H et al. J Clin Oncol 2005; 23: 4602–4608. Sternberg CN et al. J Clin Oncol 2001; 19: 2638–2646. Vaughn DJ et al. J Clin Oncol 2002; 20: 937–940. Bellmunt J et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4454–4461. Rosenberg JE et al. Lancet. 2016; 387: 1909–1920. Antonia SJ et al. J Thorac Oncol 2019, Patel MR et al. Lancet. 2019; 19: 51-64. Loriot Y et al. N Engl J Med 2019; 381: 338-348. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Bajorin et al, NEJM, 2021 Jun 3;384(22):2102-2114

Systemtherapie des metastasierten Urothelkarzinoms



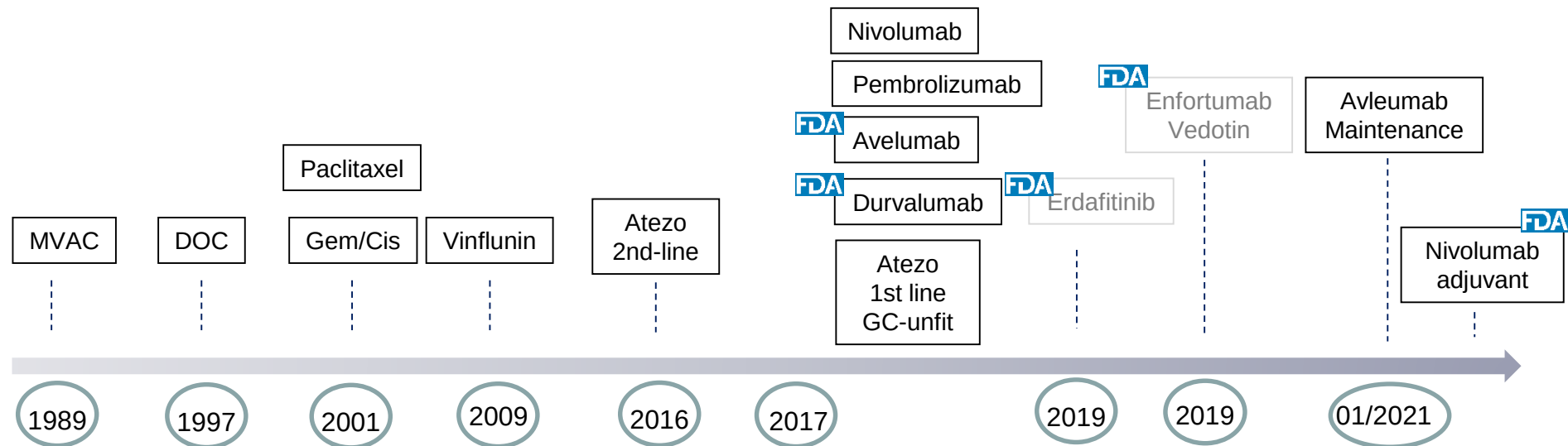
Sternberg CN et al. Cancer 1989; 64: 2448–2458. McCaffrey J et al. J Clin Oncol 1997; 15: 1853–1857. von der Maase H et al. J Clin Oncol 2005; 23: 4602–4608. Sternberg CN et al. J Clin Oncol 2001; 19: 2638–2646. Vaughn DJ et al. J Clin Oncol 2002; 20: 937–940. Bellmunt J et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4454–4461. Rosenberg JE et al. Lancet. 2016; 387: 1909–1920. Antonia SJ et al. J Thorac Oncol 2019, Patel MR et al. Lancet. 2019; 19: 51-64. Loriot Y et al. N Engl J Med 2019; 381: 338-348. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Bajorin et al, NEJM, 2021 Jun 3;384(22):2102-2114

Systemtherapie des metastasierten Urothelkarzinoms



Sternberg CN et al. Cancer 1989; 64: 2448–2458. McCaffrey J et al. J Clin Oncol 1997; 15: 1853–1857. von der Maase H et al. J Clin Oncol 2005; 23: 4602–4608. Sternberg CN et al. J Clin Oncol 2001; 19: 2638–2646. Vaughn DJ et al. J Clin Oncol 2002; 20: 937–940. Bellmunt J et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4454–4461. Rosenberg JE et al. Lancet. 2016; 387: 1909–1920. Antonia SJ et al. J Thorac Oncol 2019, Patel MR et al. Lancet. 2019; 19: 51-64. Loriot Y et al. N Engl J Med 2019; 381: 338-348. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Bajarin et al, NEJM, 2021 Jun 3;384(22):2102-2114

Systemtherapie des metastasierten Urothelkarzinoms



Sternberg CN et al. Cancer 1989; 64: 2448–2458. McCaffrey J et al. J Clin Oncol 1997; 15: 1853–1857. von der Maase H et al. J Clin Oncol 2005; 23: 4602–4608. Sternberg CN et al. J Clin Oncol 2001; 19: 2638–2646. Vaughn DJ et al. J Clin Oncol 2002; 20: 937–940. Bellmunt J et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4454–4461. Rosenberg JE et al. Lancet. 2016; 387: 1909–1920. Antonia SJ et al. J Thorac Oncol 2019, Patel MR et al. Lancet. 2019; 19: 51-64. Llorca Y et al. N Engl J Med 2019; 381: 338-348. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Bajorin et al, NEJM, 2021 Jun 3;384(22):2102-2114

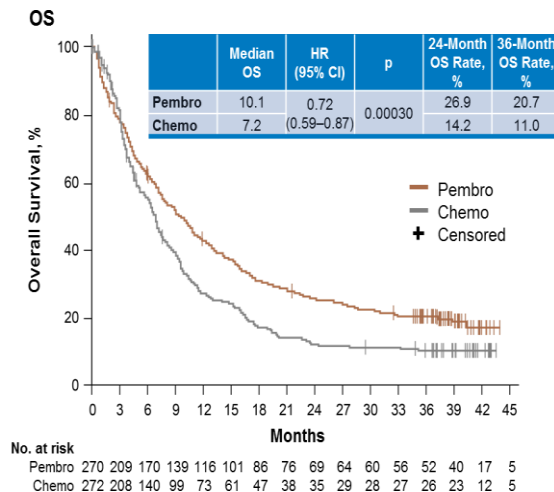
2. Linie - MIBC - M1

9.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren, sollen als Zweitlinie eine Behandlung mit dem Immuncheckpoint Inhibitor Pembrolizumab erhalten.	
Level of Evidence 1++	Literatur: [959]	
	Starker Konsens	

9.29.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2019
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren, können als Zweitlinie eine Behandlung mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Nivolumab erhalten.	
Level of Evidence 1++ 3	Literatur: [954, 955, 957] LoE 1++: Atezolizumab LoE: 3 Nivolumab	
	Starker Konsens	

2. Linie - MIBC - M1

Pembrolizumab Phase III KEYNOTE 0-45



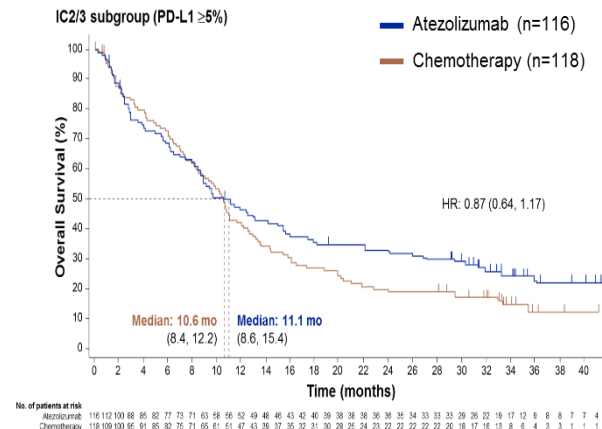
10,1 Mon.
medianes OS

vs.

7,2 Mon.
medianes OS

Bajorin et al, Ann Oncol, 2019

Atezolizumab Phase III IMvigor 211



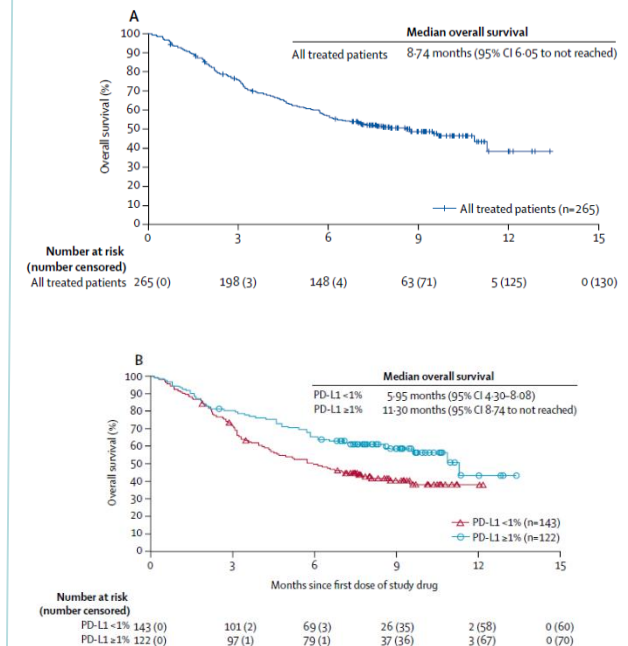
11,1 Mon.
medianes OS

vs.

10.6 Mon.
medianes OS

Powles T., Lancet, 2018

Nivolumab Phase II Checkmate 275



Scharma P., Lancet, 2017

1. Linie - MIBC - M1 - platinfähig

9.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase soll eine cisplatinhaltige Chemotherapie angeboten werden, wenn der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten dies zulassen.	
Level of Evidence 1-	Primärrecherche: [963, 964]	
	Starker Konsens	

1. Linie - MIBC - M1 – nicht-platinfähig

9.22.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2019
EK	Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, können mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab behandelt werden, wenn sie einen positiven PD-L1 Status aufweisen.	
	Starker Konsens	

9.23.	Evidenzbasiertes Statement	Neu 2019
Level of Evidence 2+	Der CPS (combined positive score) im Tumormaterial ist die Anzahl PD-L1 positiver Tumor- und Immunzellen dividiert durch die Gesamtzahl aller vitalen Tumorzellen multipliziert mit 100. Ein CPS von ≥ 10 ist ein PD-L1 positiver Status. Bei einer geplanten Therapie mit Pembrolizumab ist ein CPS ≥ 10 notwendig. Bei der IC (immune cells) Testung wird die PD-L1 Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen im Tumormaterial bestimmt. Ein IC von $\geq 5\%$ ist ein PD-L1 positiver Status. Bei einer geplanten Therapie mit Atezolizumab ist ein IC $\geq 5\%$ notwendig.	
	Literatur: [956, 958, 1016]	
	Starker Konsens	

1. Linie - MIBC - M1 – nicht-platinfähig

KEYNOTE 0-52

ASCO 2021 – 5 Jahres Daten

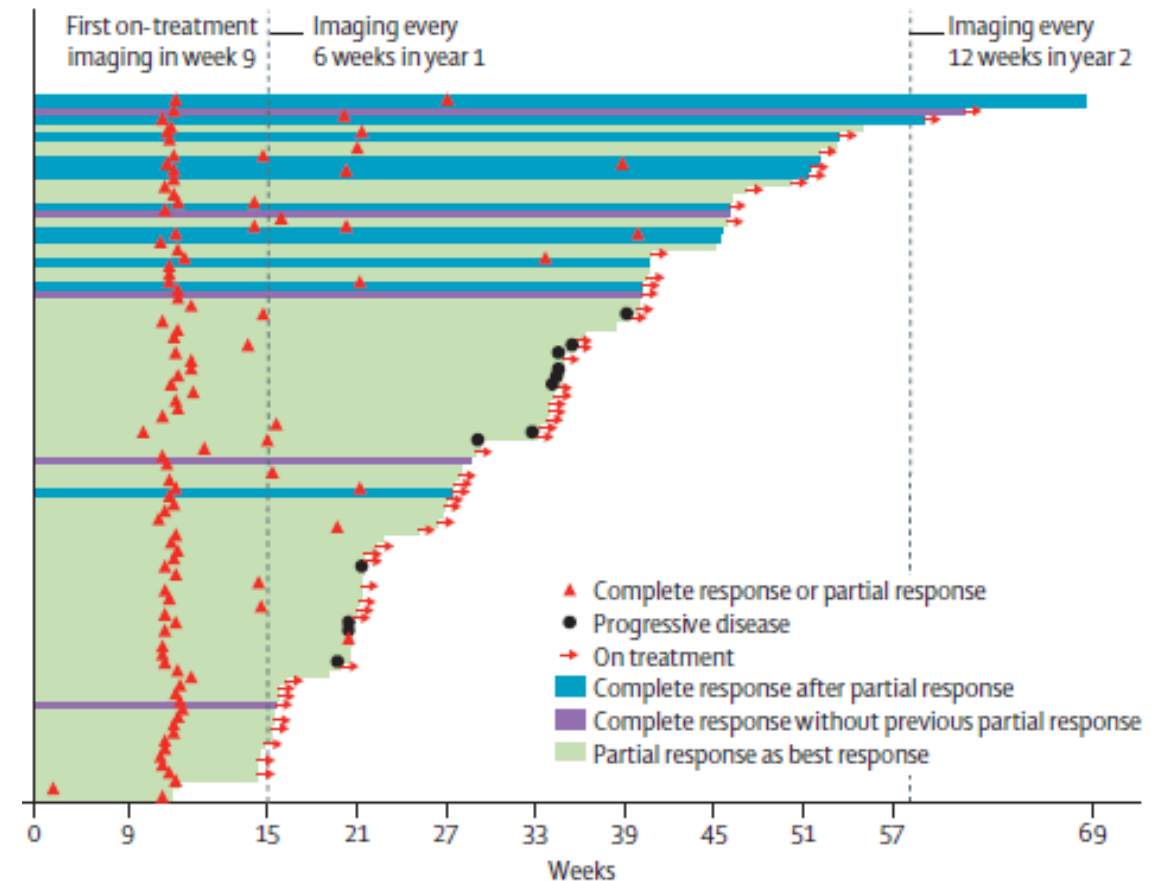
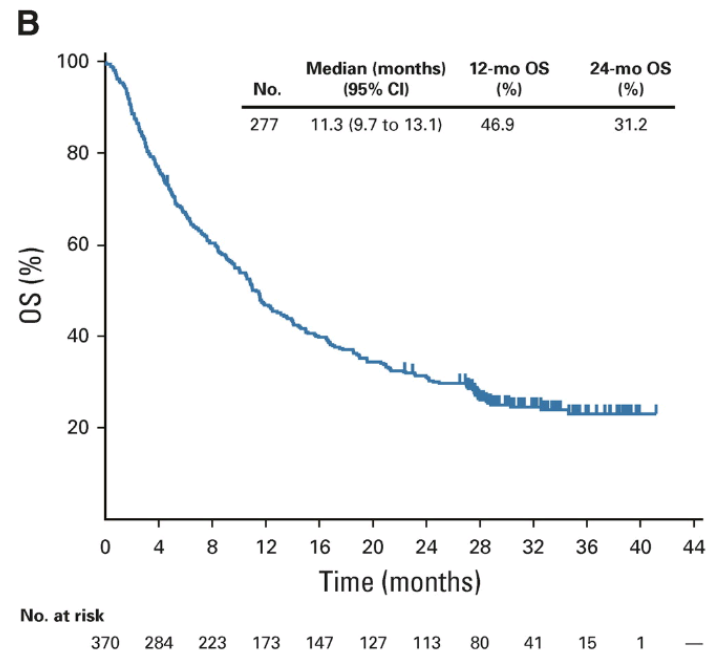
ORR: 29%, CR 9,5%

mOS: 11.3 Monaten

mDoR: 33.4 Monate

mOS CPS >10: 18.5 Monate

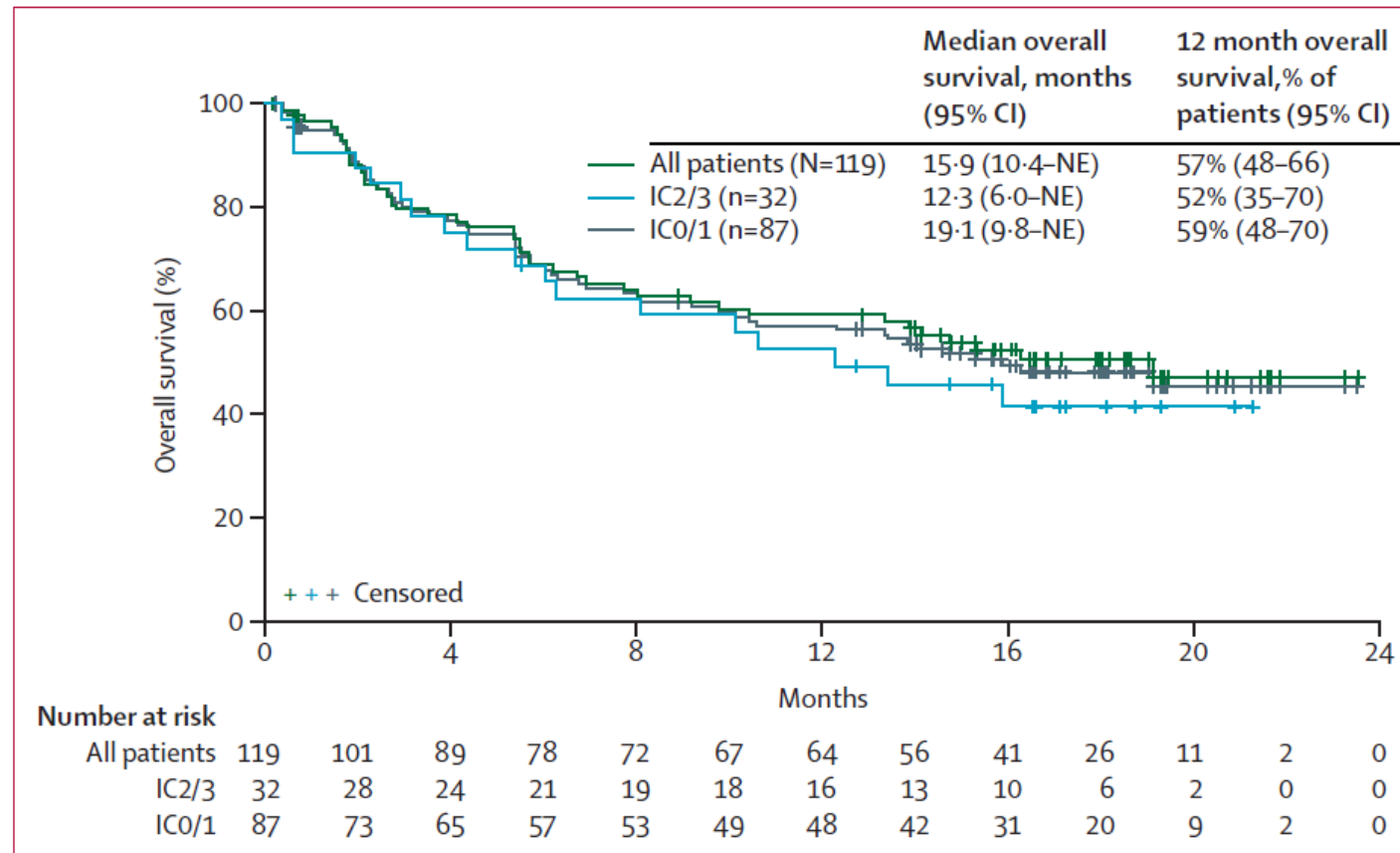
mOS CPS <10: 9.7 Monate



Plimack et al. 2020, JCO.

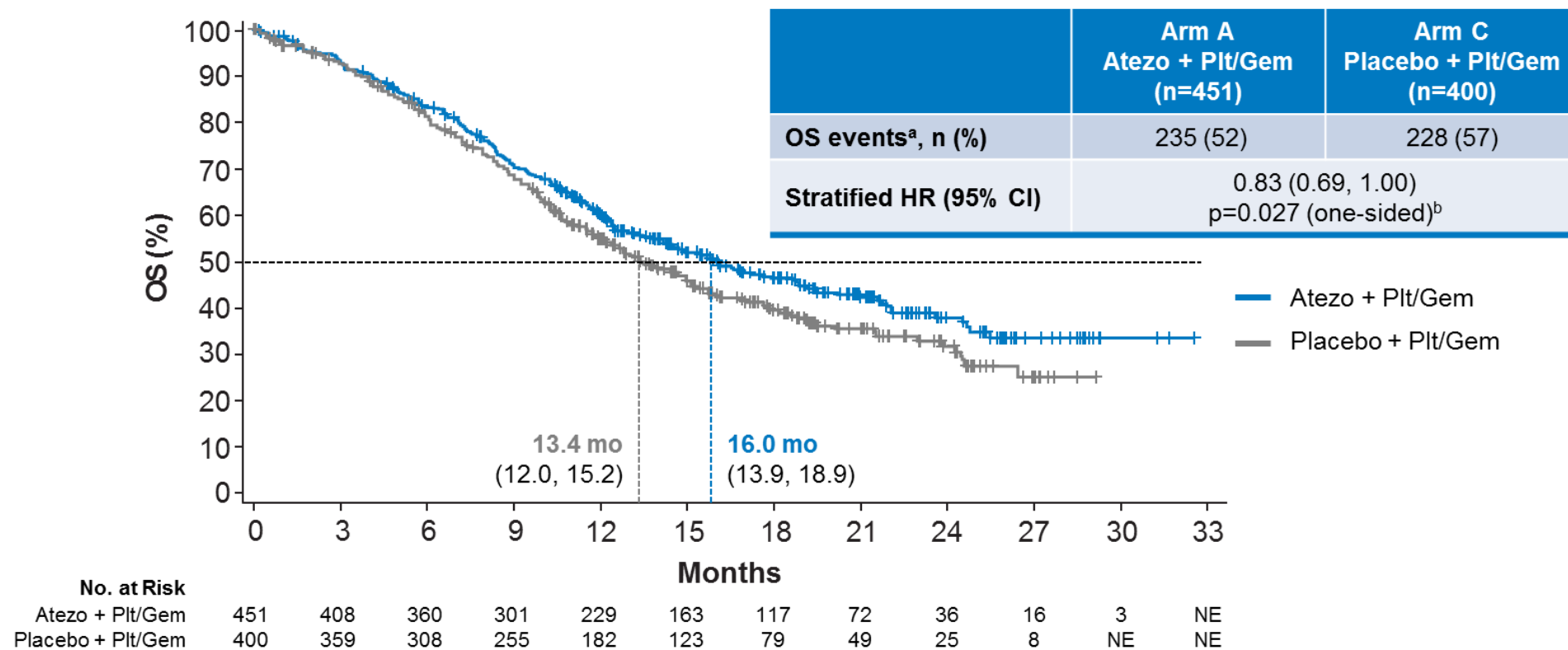
O'Donnel, 2021 ASCO, Clinical trial information: NCT02335424

1. Linie MIBC - M1 – nicht-platinfähig IMvigor 210 Kohorte 1



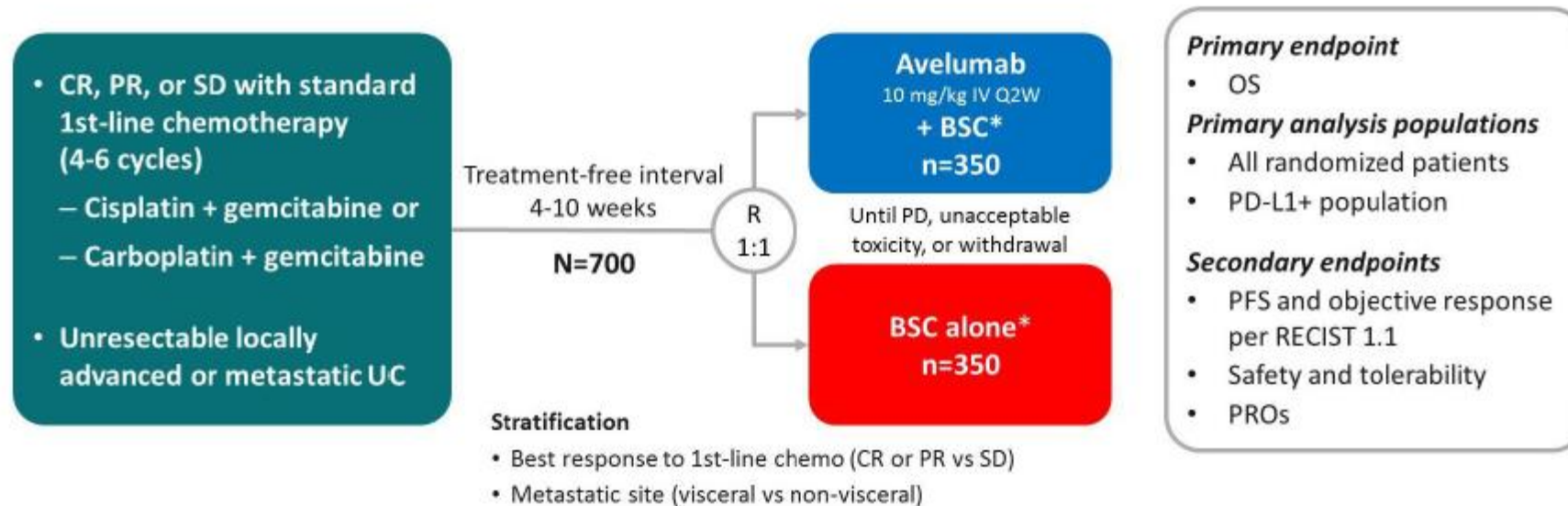
1. Linie MIBC - M1 – platinfähig

Kombination aus Immun- und Chemotherapie Invigor 130



MIBC - M1 - Cx (4-6)

Immunmaintenance mit Avelumab



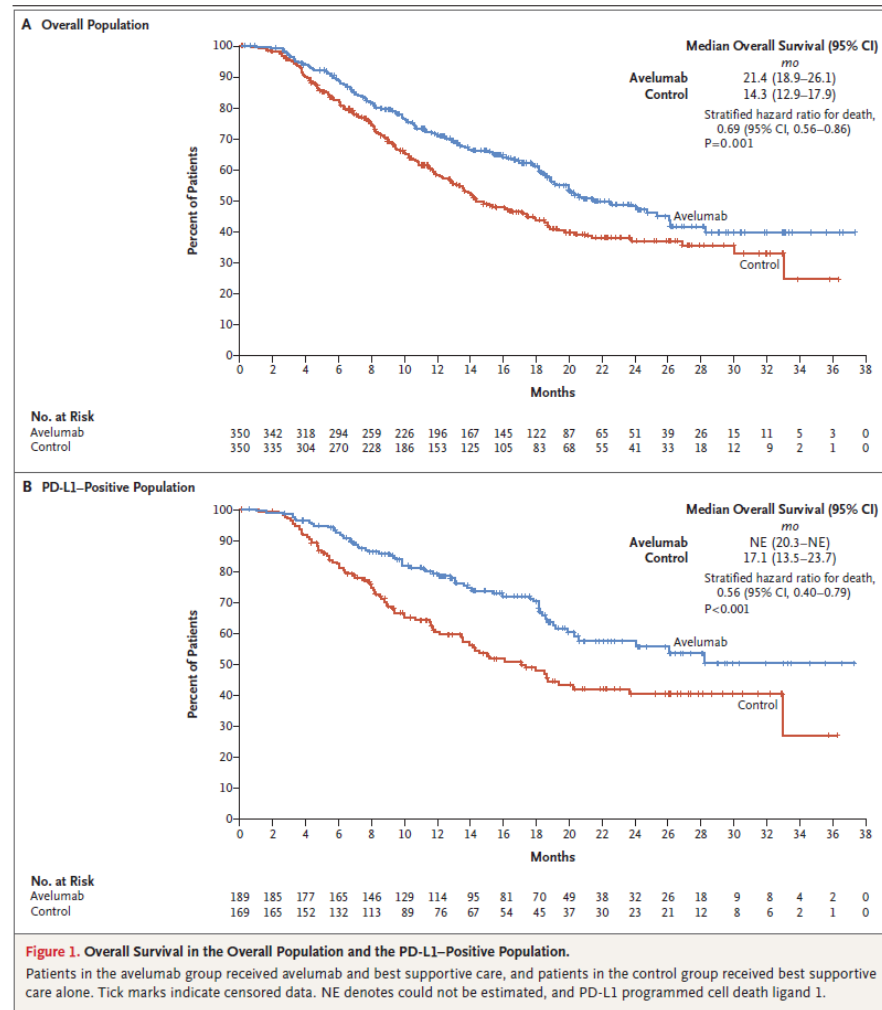
PD-L1+ status was defined as PD-L1 expression in $\geq 25\%$ of tumor cells or in $\geq 25\%$ or 100% of tumor-associated immune cells if the percentage of immune cells was $>1\%$ or $\leq 1\%$, respectively, using the Ventana SP263 assay; 358 patients (51%) had a PD-L1-positive tumor

BSC, best supportive care; CR, complete response; IV, intravenous; PR, partial response; PRO, patient reported outcome; Q2W, every 2 weeks; R, randomization; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SD, stable disease

*BSC (eg, antibiotics, nutritional support, hydration, or pain management) was administered per local practice based on patient needs and clinical judgment; other systemic antitumor therapy was not permitted, but palliative local radiotherapy for isolated lesions was acceptable

MIBC - M1 - Cx (4-6)

Immunmaintenance mit Avelumab



FAZIT 3

- *BCG als Immunmodulator ist seit langem beim NMIBC Standard*
- *Immuntherapie beim NMIBC mit monoklonalen AK wird in laufenden Studien untersucht und ist aktuell noch kein Standard*
- Neoadjuvante Immuntherapie beim MIBC, M0 ist aktuell noch kein Standard. Eventuell in naher Zukunft.
- Daten zur adjuvanten Immuntherapie sind vielversprechend und werden höchstwahrscheinlich in die Leitlinien einfließen
- Kombination aus Chemo-/Immuntherapie in der Erstlinie für MIBC, M1 noch ohne ausreichende Evidenz.
- Der Standard in der Zweitlinie ist die Immuntherapie.
- In der Erstlinie muss für eine Immuntherapie ein positiver PDL-1/PD-1 Status vorhanden sein.
- Maintenance Immuntherapie aktuell bei MIBC, M1 direkt nach adjuvanter Cx **vs.** 2-linien Immuntherapie bei Progress nach adjuvanter Cx.

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit



Landesweite Qualitätskonferenz des Krebsregisters Rheinland-Pfalz

17. November 2021
15:00 bis 18:00 Uhr
Kurfürstliches Schloss zu Mainz