

免疫检查点抑制剂在晚期膀胱癌的进展

Keeping Pace With Immunotherapy Advances in Bladder Cancer



主要内容

膀胱癌免疫治疗原理及现状

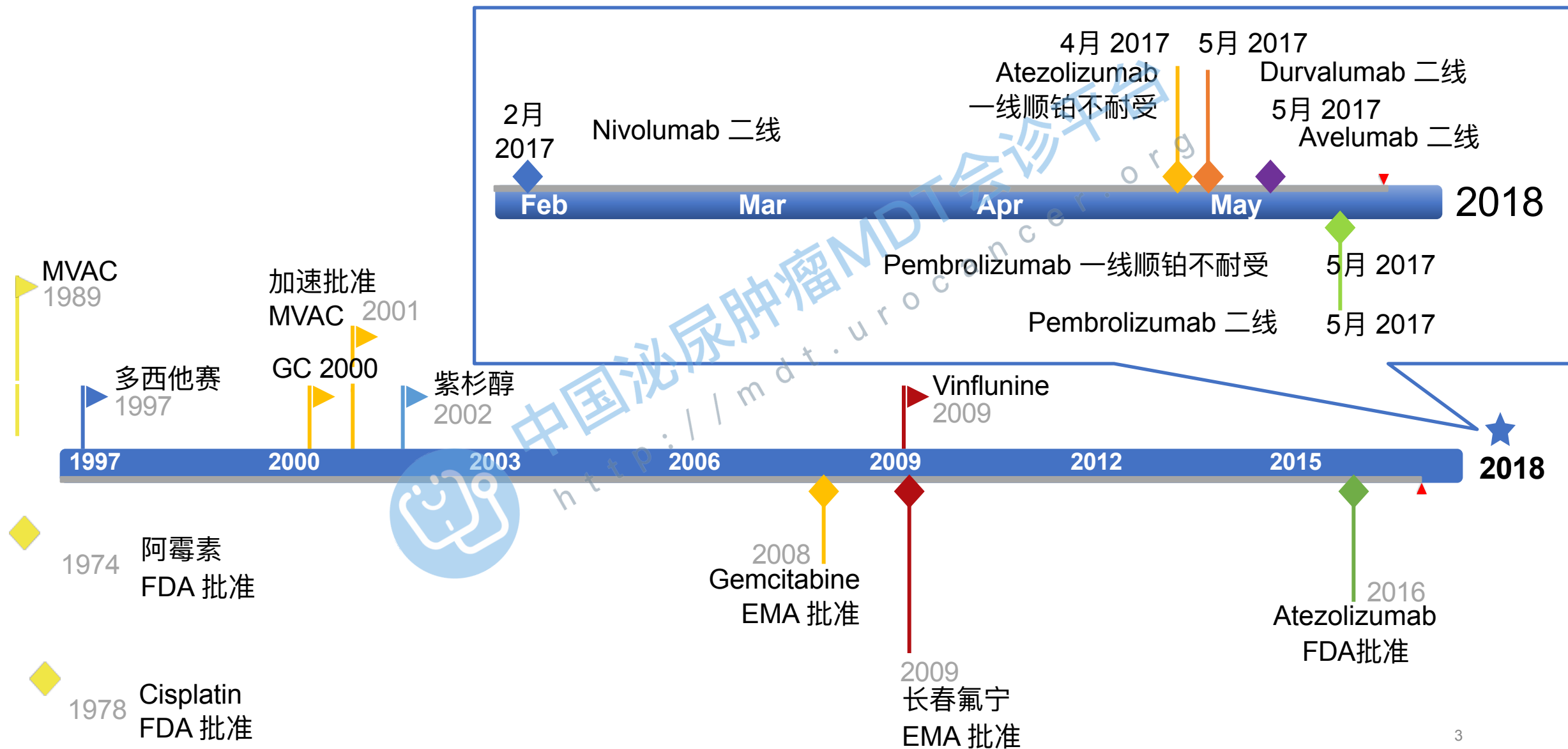
未来探索



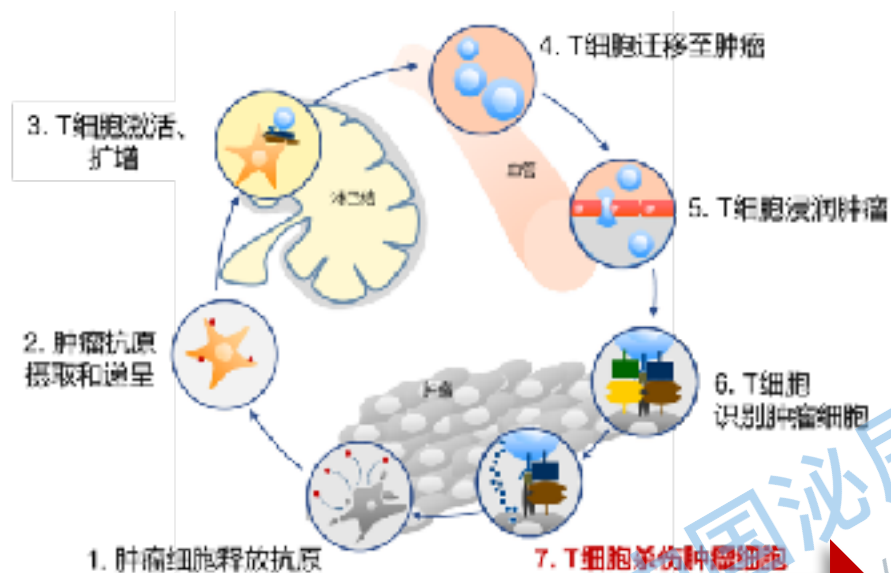
膀胱癌内科治疗发展史

发表文献

机构批准

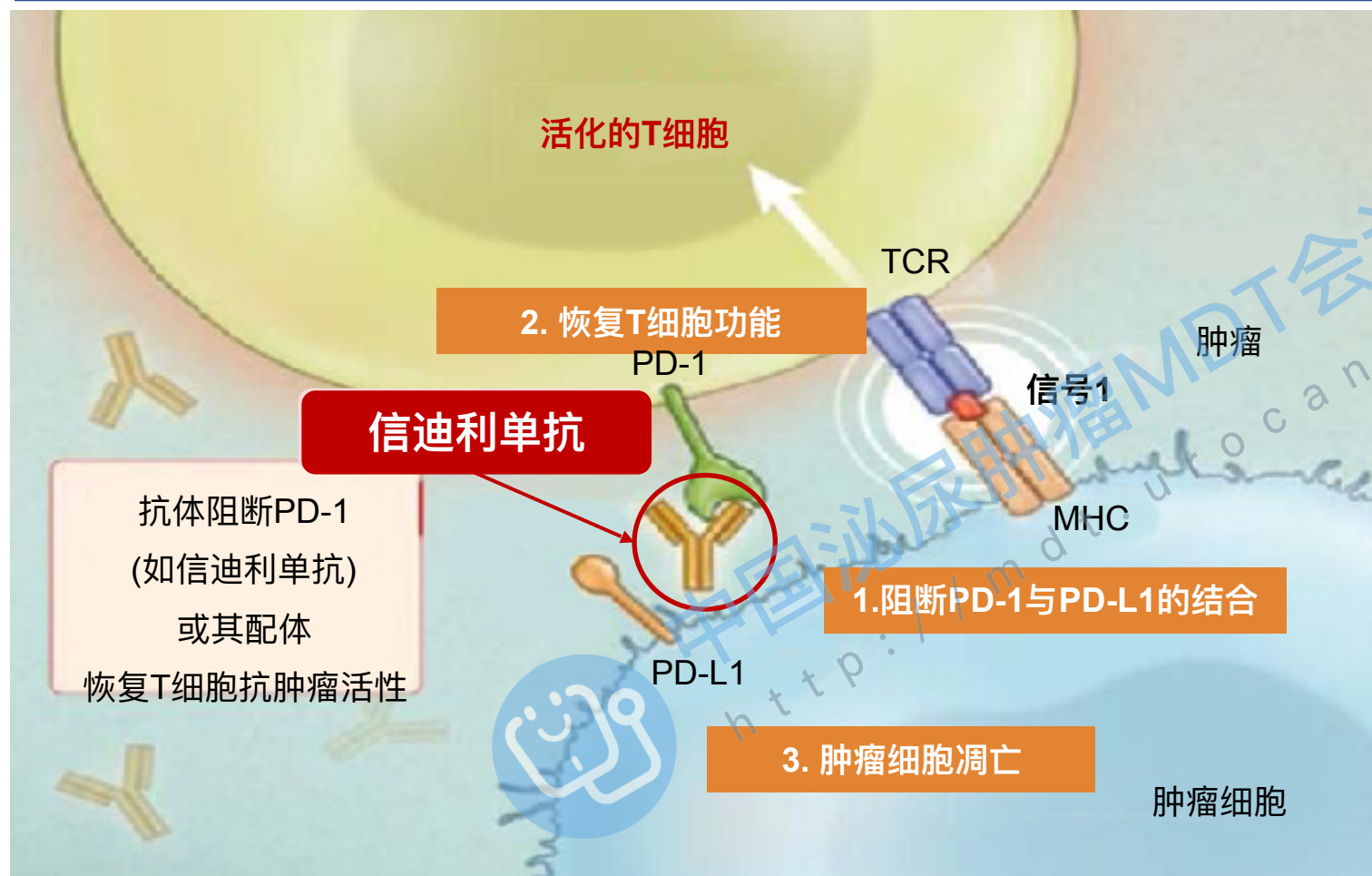


PD-1 与PD-L1结合是重要的肿瘤逃逸机制



肿瘤细胞上调PD-L1表达，后者与T细胞表面的PD-1结合，肿瘤细胞从而实现“免疫逃逸”

信迪利单抗为例：强效PD-1抑制剂，恢复T细胞抗肿瘤作用



信迪利单抗：
重组全人源IgG4型单克隆抗体

 **强效阻断：**
能**高效、特异地**竞争抑制

PD-1与PD-L1/L2结合

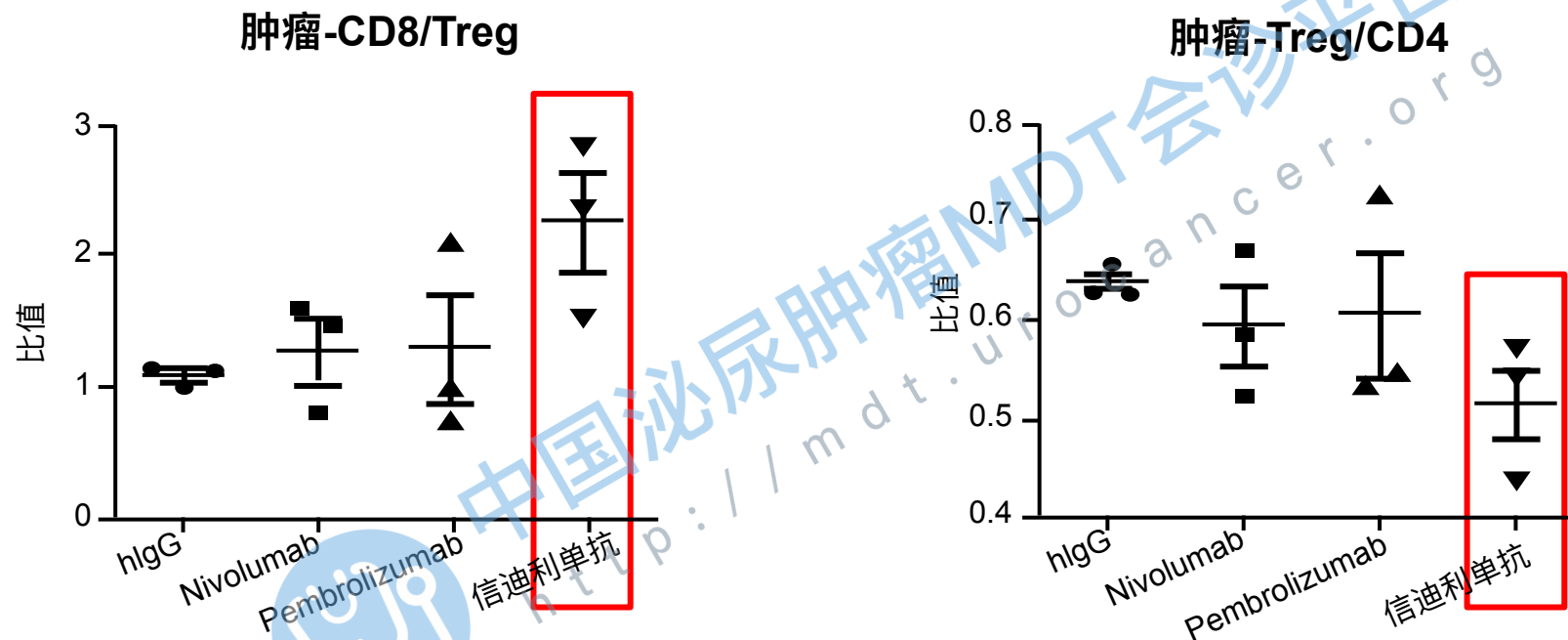
 **高亲和力：**
亲和力高于同类品种
比Pembrolizumab**高10倍**
比Nivolumab**高50倍**

肿瘤细胞上调PD-L1表达，后者与T细胞表面的PD-1结合，肿瘤细胞从而实现“免疫逃逸”

PD-1抑制剂与PD-1结合，阻断PD-1与PD-L1结合，恢复T细胞抗肿瘤活性

在小鼠模型中，信迪利单抗显著提高肿瘤组织中效应性T细胞浸润

给药后第14天



- 给药14天后，信迪利单抗组肿瘤组织中CD8+/Treg比值更高，Treg/CD4+比值更低，提示信迪利单抗诱导更强的抗肿瘤免疫应答。

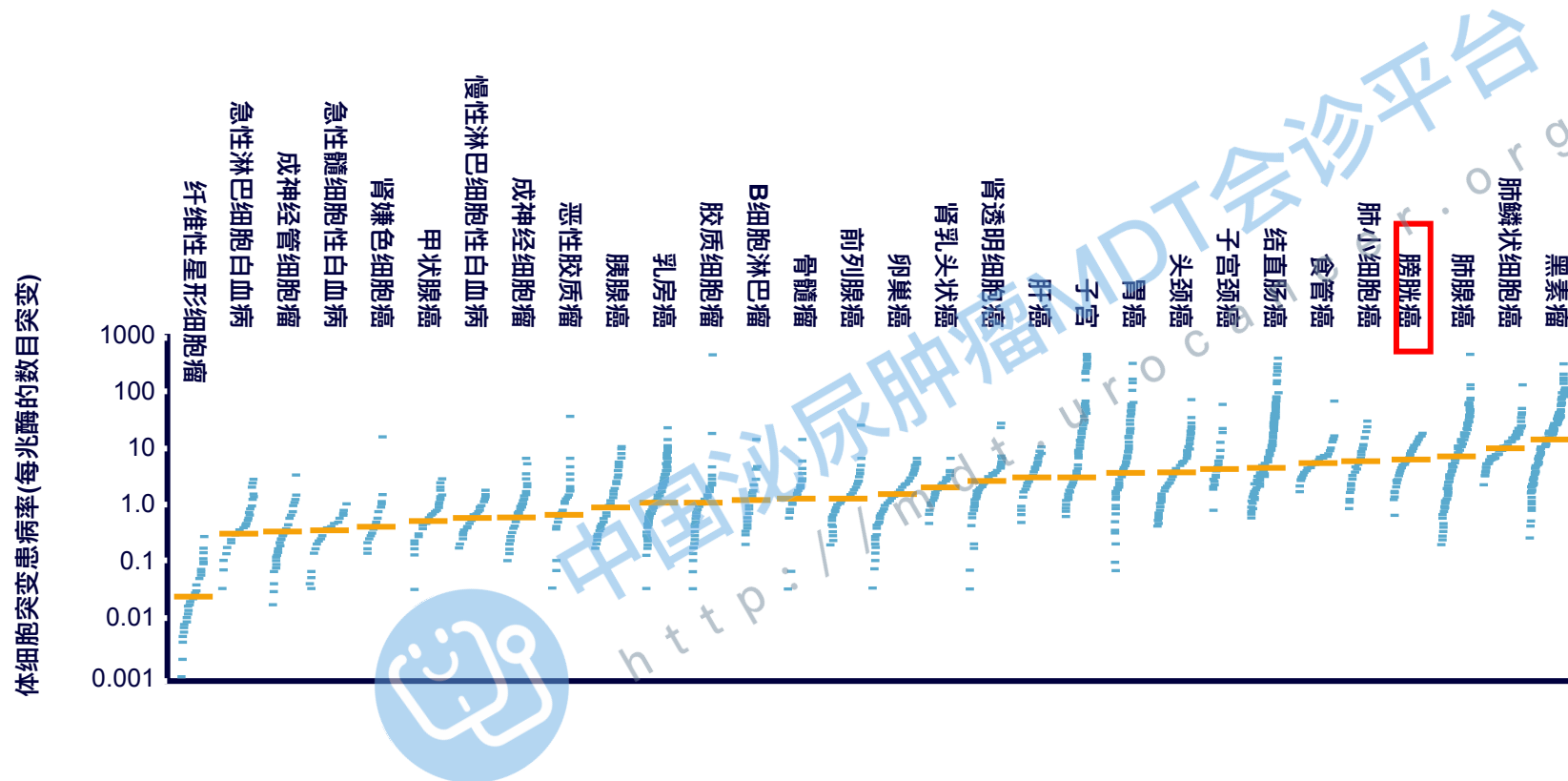
CD8:细胞毒性效应性T细胞

Treg:调节性T细胞

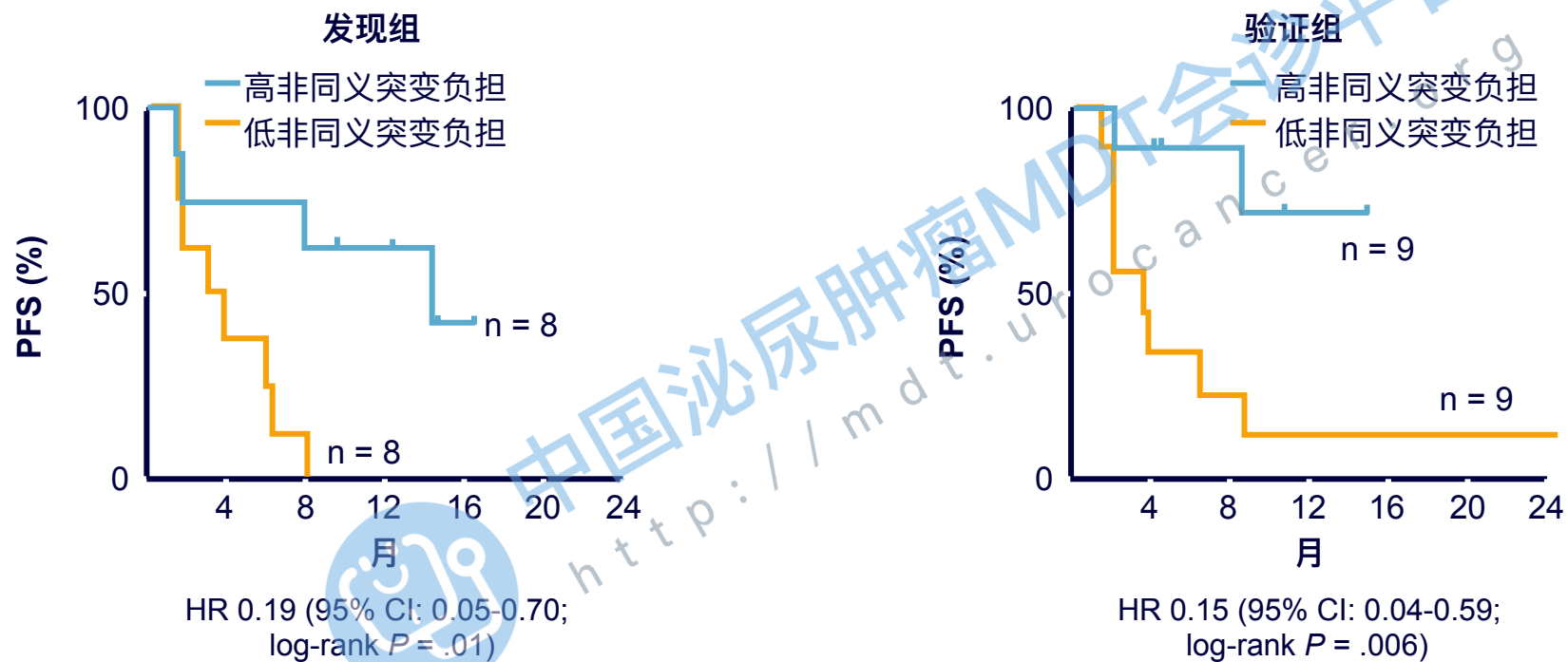
CD4: 辅助性T细胞

Innovent, data on file.

膀胱癌与其他肿瘤相比具有较高的突变负担



高非同义突变负担与Pembrolizumab治疗非小细胞肺癌后PFS延长有关

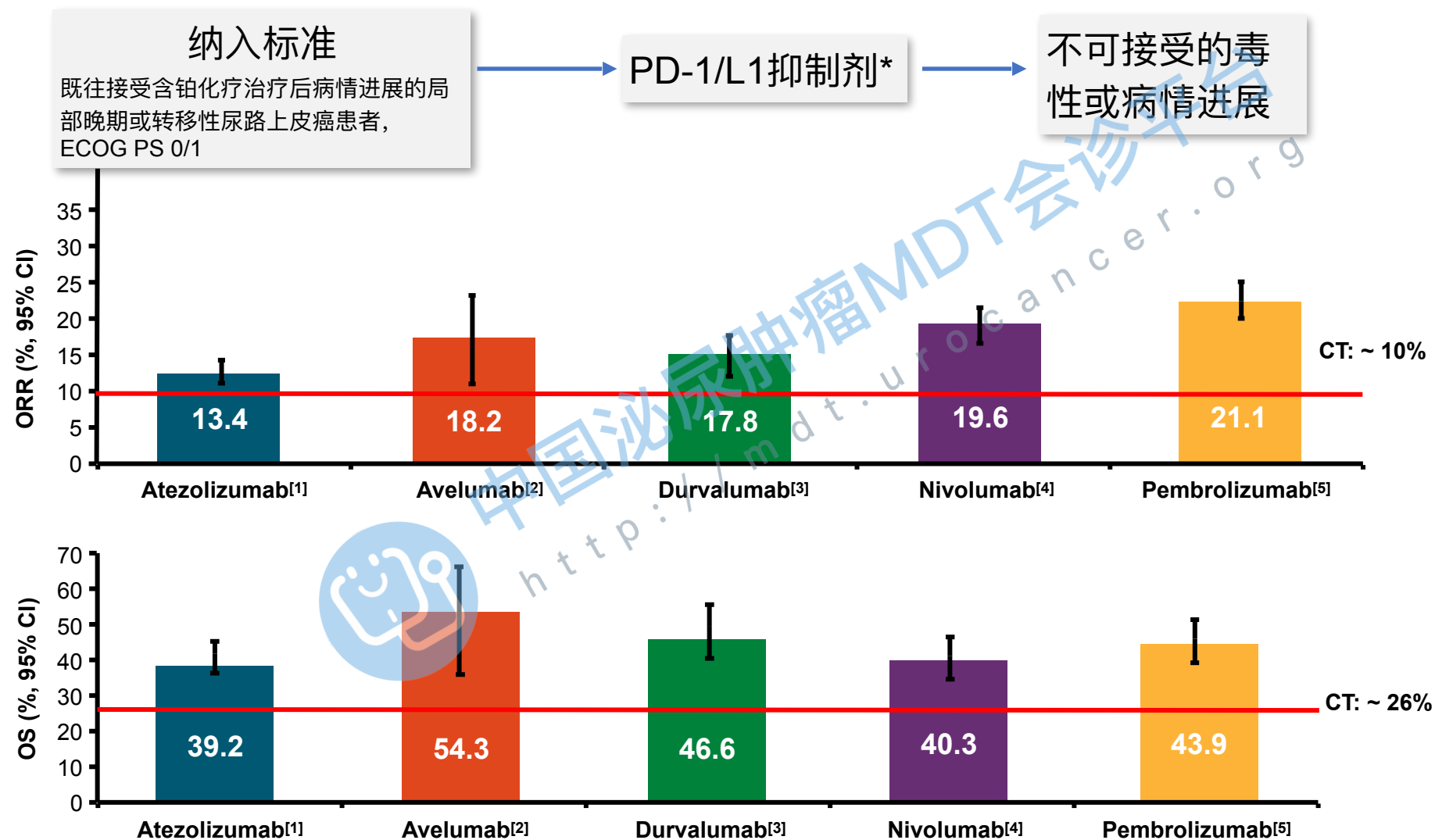


免疫检查点抑制剂：mUC二线治疗的新标准方案



中国泌尿肿瘤MDT会诊平台
<http://mdt.urocareer.org>

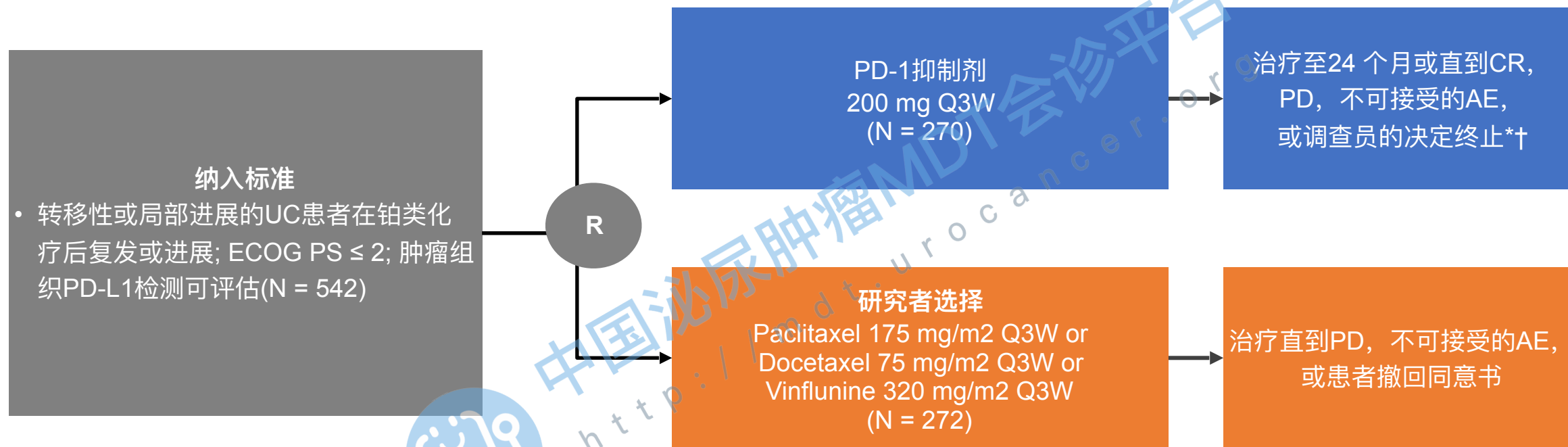
铂治疗失败后，经PD-1/L1治疗，ORR及12个月的OS率均优于化疗



1. Powles T, et al. Lancet. 2018;391:748-757. 2. Apolo AB, et al. J Clin Oncol. 2017;35:2117-2124.
3. O'Donnell P, et al. AACR 2018. Abstract CT031. 4. Sharma P, et al. AACR 2018. Abstract CT178. 5. Bellmunt J, et al. N Engl J Med. 2017;376:1015-1026.

KEYNOTE-045：2年OS随访更新， 2019年ASCO更新

随机III期试验，评估PD-1抑制剂vs 经铂化疗治疗后的转移性尿道上皮细胞癌



- 主要终点：所有患者以及PD-L1 CPS $\geq 10\%$ 患者的OS, PFS
- 次要终点：所有患者以及PD-L1 CPS $\geq 10\%$ 患者的ORR, DoR；安全性

*选择那些在最初的影像学进展后仍可继续治疗的患者。

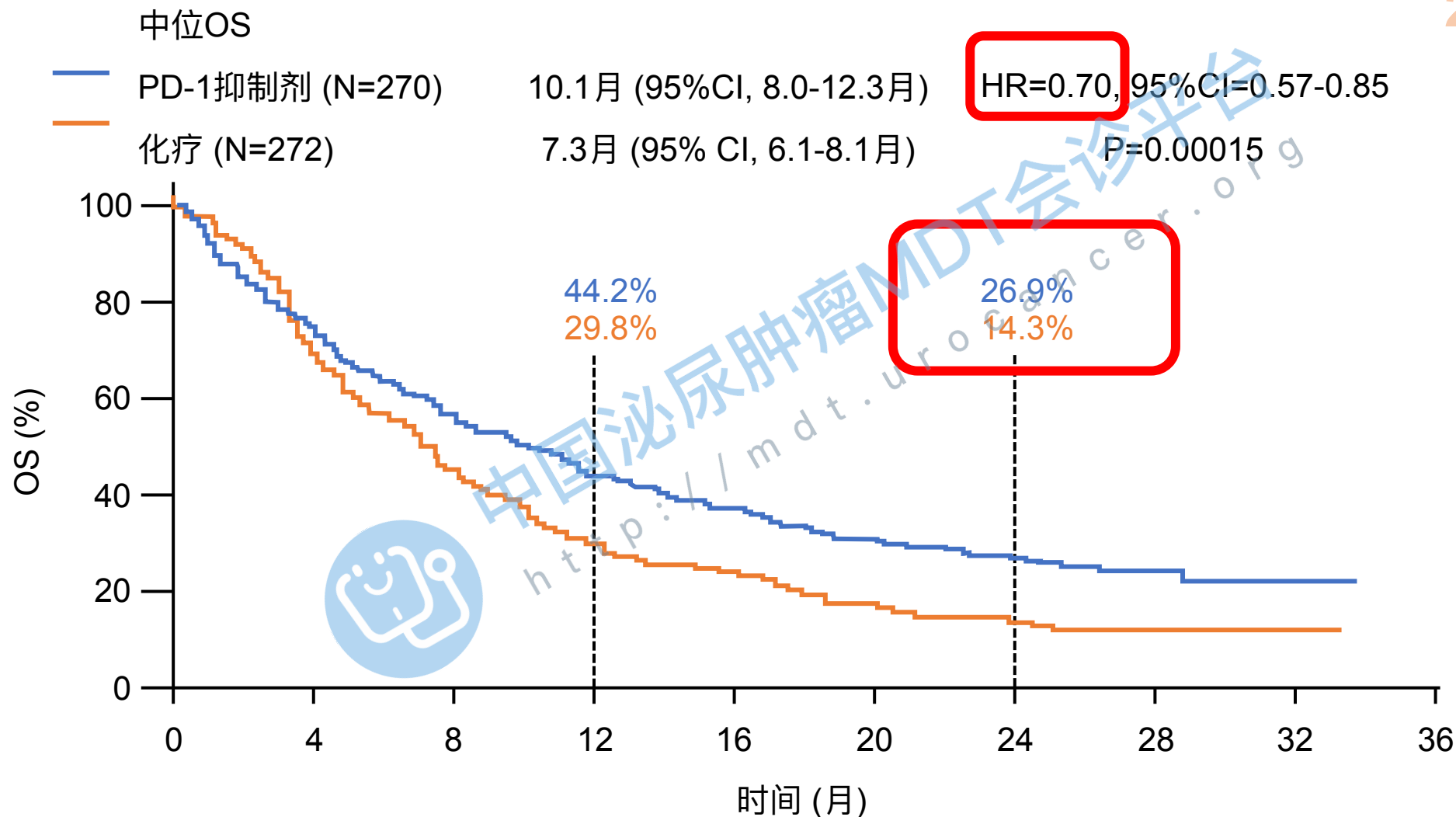
†达到CR的患者可在24周后停止治疗，首次CR后至少服药2剂。

Paclitaxel：紫杉醇；Docetaxel：多西他赛；Vinflunine：长春氟宁

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

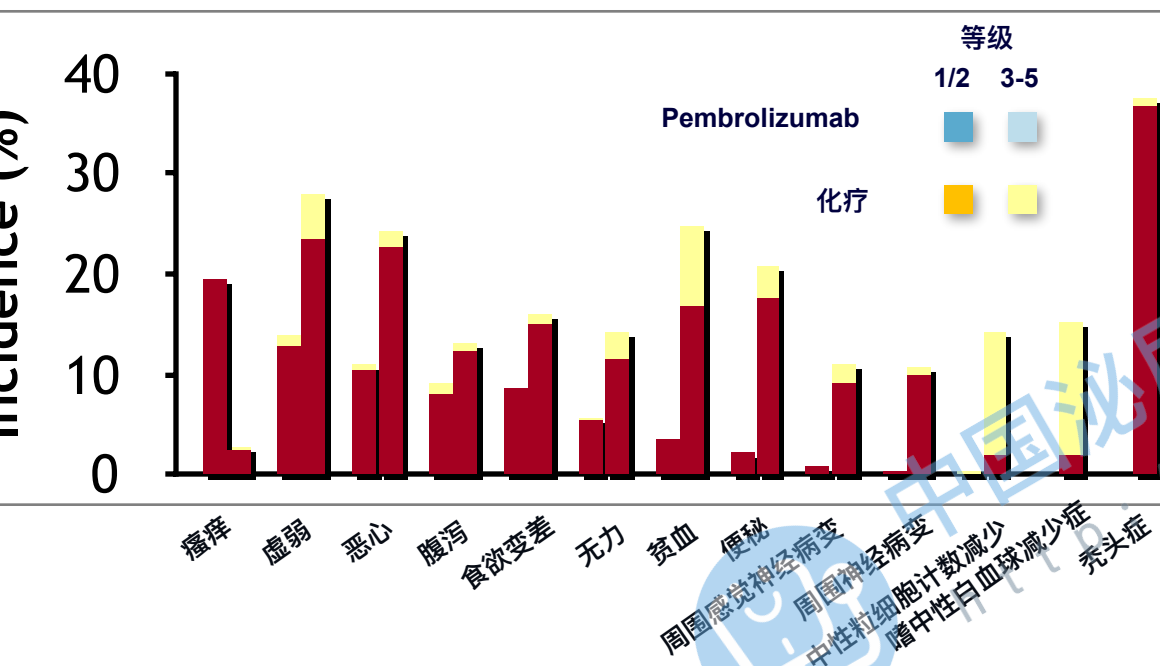
PD-1抑制剂比化疗显著降低30%死亡风险，且两年生存率提高近一倍

2019年更新

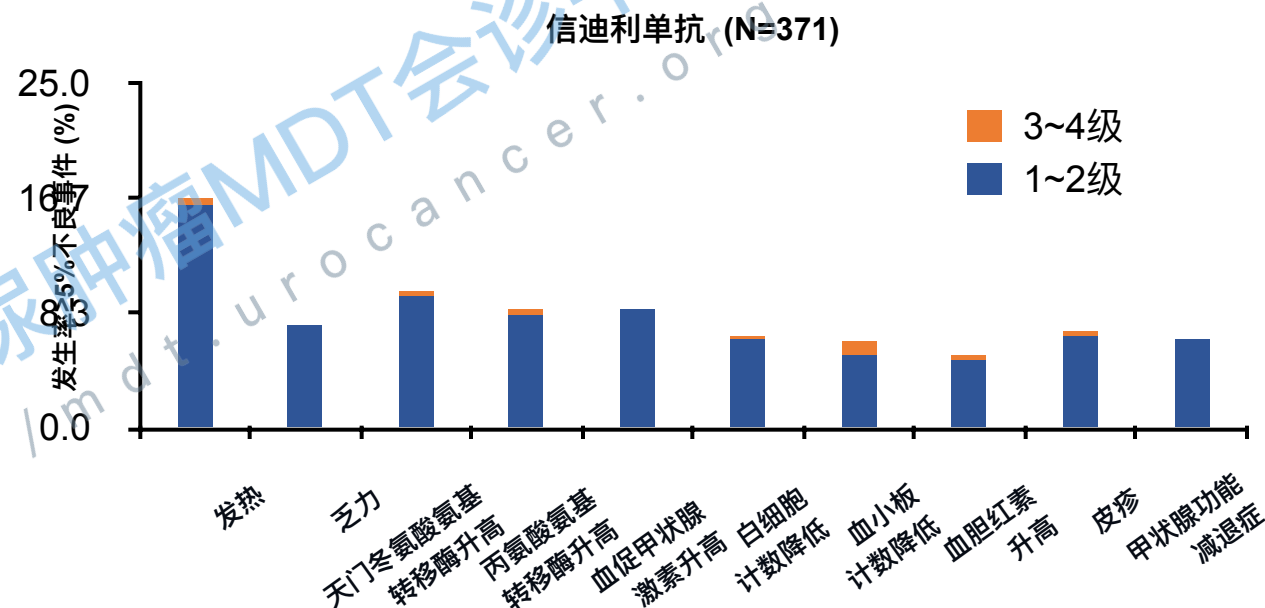


我们希望免疫检查点抑制剂替代化疗的另一个原因：更好的安全性

治疗相关不良事件发生率 $\geq 10\%$



信迪利单抗耐受性良好，3-4级不良事件发生率低



膀胱癌确诊时的中位年龄为73岁*

小结

- 铂治疗失败后的尿路上皮癌患者，PD-1抑制剂单药治疗是1类优选方案
- PD-1抑制剂单药疗效更好，2年生存率提高近一倍：
 - OS: 10.1m vs 7.3m, 2年OS率: 26.9% vs 14.3%
 - ORR 21.1% vs 11% CR 9.3% vs 2.9% DOR NR vs 4.4个月
- PD-1抑制剂单药副作用更小：
 - 治疗相关SAE(12% vs 22.4%) 及 因治疗相关的AE停药率(6.8% vs 12.5%) 均仅为化疗的一半

免疫检查点抑制剂：进军mUC一线治疗

单药一线存在挑战，联合化疗初现曙光



中国泌尿肿瘤MDT会诊平台
<http://m.mt.urocancer.org>

免疫检查点抑制剂单药是二线标准治疗，但在一线存在挑战

两项一线晚期膀胱癌III期研究初步结果分析：PD-L1低表达患者，化疗组OS获益更多



数据监察委员会发现KEYNOTE-361和IMvigo130 中，PD-L1低表达的患者采用免疫药物单药治疗的总生存率低于化疗组。目前两项试验均不再招募PD-L1低表达患者入组单药治疗组，其他组仍继续招募PD-L1低表达患者

1、FDA limits first-line bladder cancer labels for Keytruda, Tecentriq

2、FDA Alerts Health Care Professionals and Oncology Clinical Investigators about an Efficacy Issue Identified in Clinical Trials for Some Patients Taking Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as Monotherapy to Treat Urothelial Cancer with Low Expression of PD-L1

免疫单药在一线应用限制于铂不耐受或PD-L1表达阳性



KEYTRUDA
(pembrolizumab) for Injection 50 mg

➢用于顺铂不耐受的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者(仅适用于肿瘤表达PD-L1或无论PD-L1表达情况如何，铂类化疗不耐受的患者)

TECENTRIQ
atezolizumab

➢用于顺铂不耐受的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者(仅适用于肿瘤表达PD-L1或无论PD-L1表达情况如何，铂类化疗不耐受的患者)

FDA于2018年5月修订Ate/pembro 一线适应症，建议免疫检查点抑制剂用于肿瘤表达PD-L1的顺铂不耐受患者或者不适合任何铂类治疗的患者*

*FDA发出上述警告，是基于两项III期试验——KEYNOTE-361和IMvigor130的评估结果。KEYNOTE-361和IMvigor130分别研究帕姆单抗和阿特珠单抗单药或联合化疗与单独化疗相比的效果。数据监察委员会发现PD-L1低表达的患者采用免疫药物单药治疗的总生存率低于化疗组。目前两项试验均不再招募PD-L1低表达患者入组单药治疗组，其他组仍继续招募PD-L1低表达患者。具体数据尚未报道。

免疫检查点抑制剂+含铂化疗用于一线UC取得PFS阳性结果

2019年8月5日基因泰克宣布：

免疫检查点抑制剂+含铂化疗对比单纯化疗的III期全球多中心临床研究达到共同主要终点的PFS，联合方案显著降低进展风险



更详细结果将于后续大会公布



HCRN GU14-182: 免疫单药维持治疗曙光

一线含铂两药疾病有效控制后的“治疗窗”

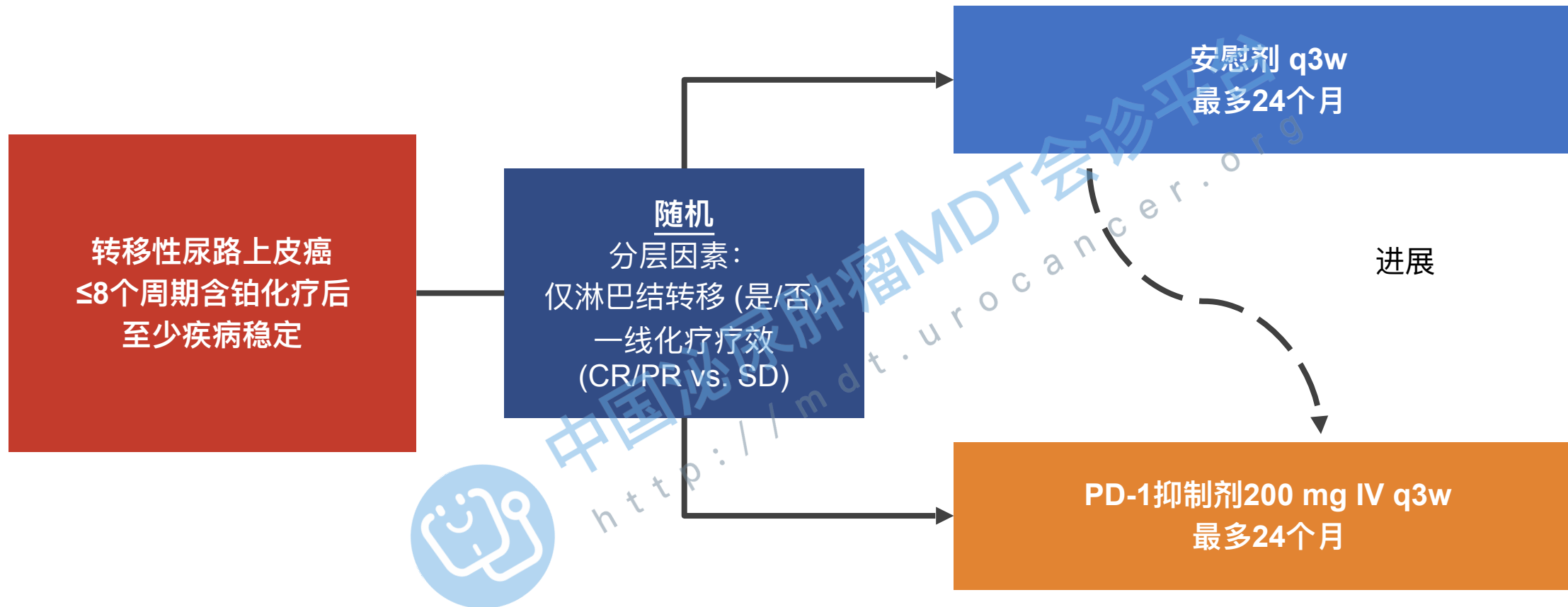


中国泌尿肿瘤MDT会诊平台
<http://mdt.uroccancer.org>

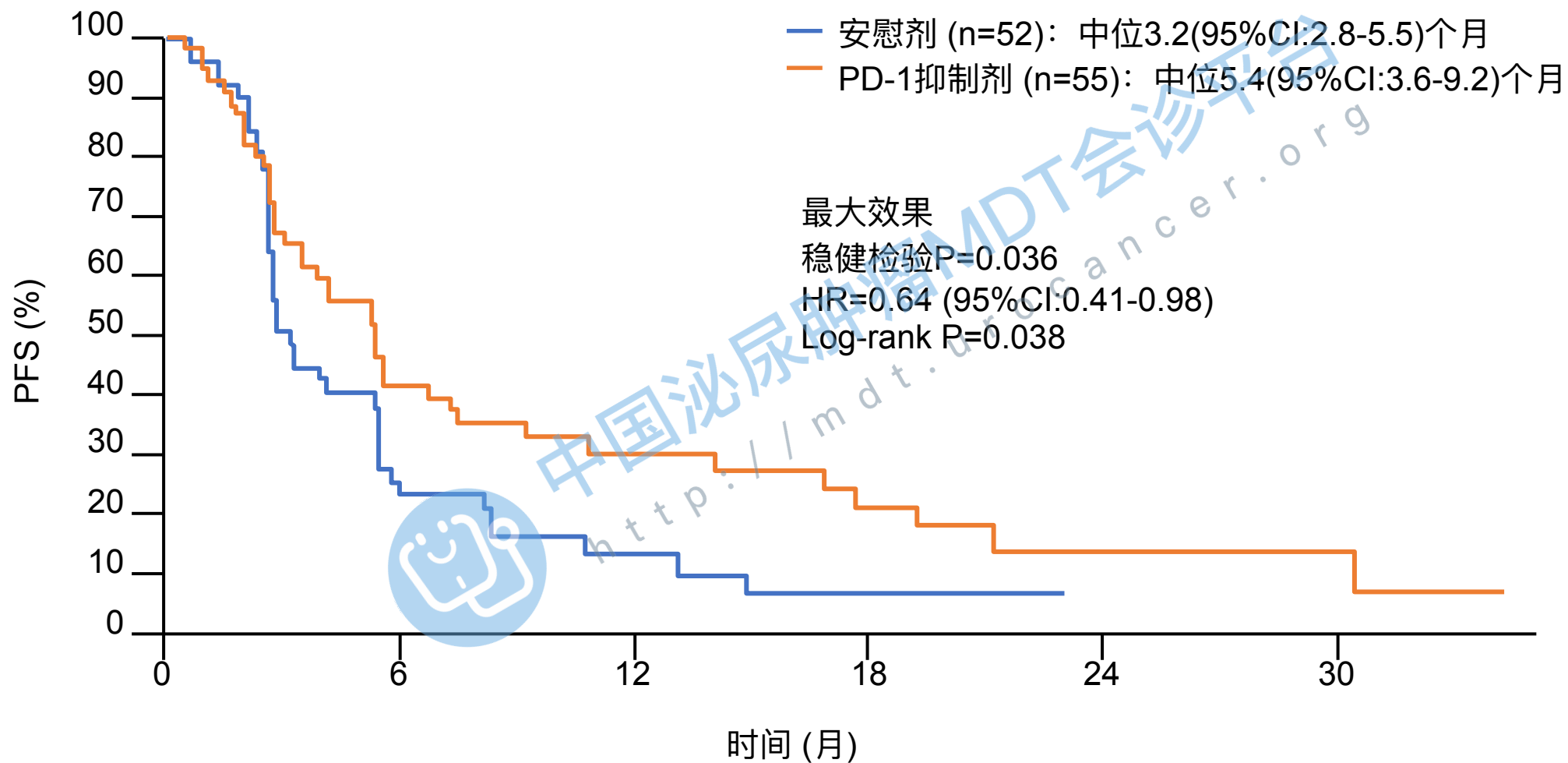
HCRN GU14-182

转移性尿路上皮癌一线化疗后
比较PD-1抑制剂与安慰剂维持治疗的
随机双盲II期研究

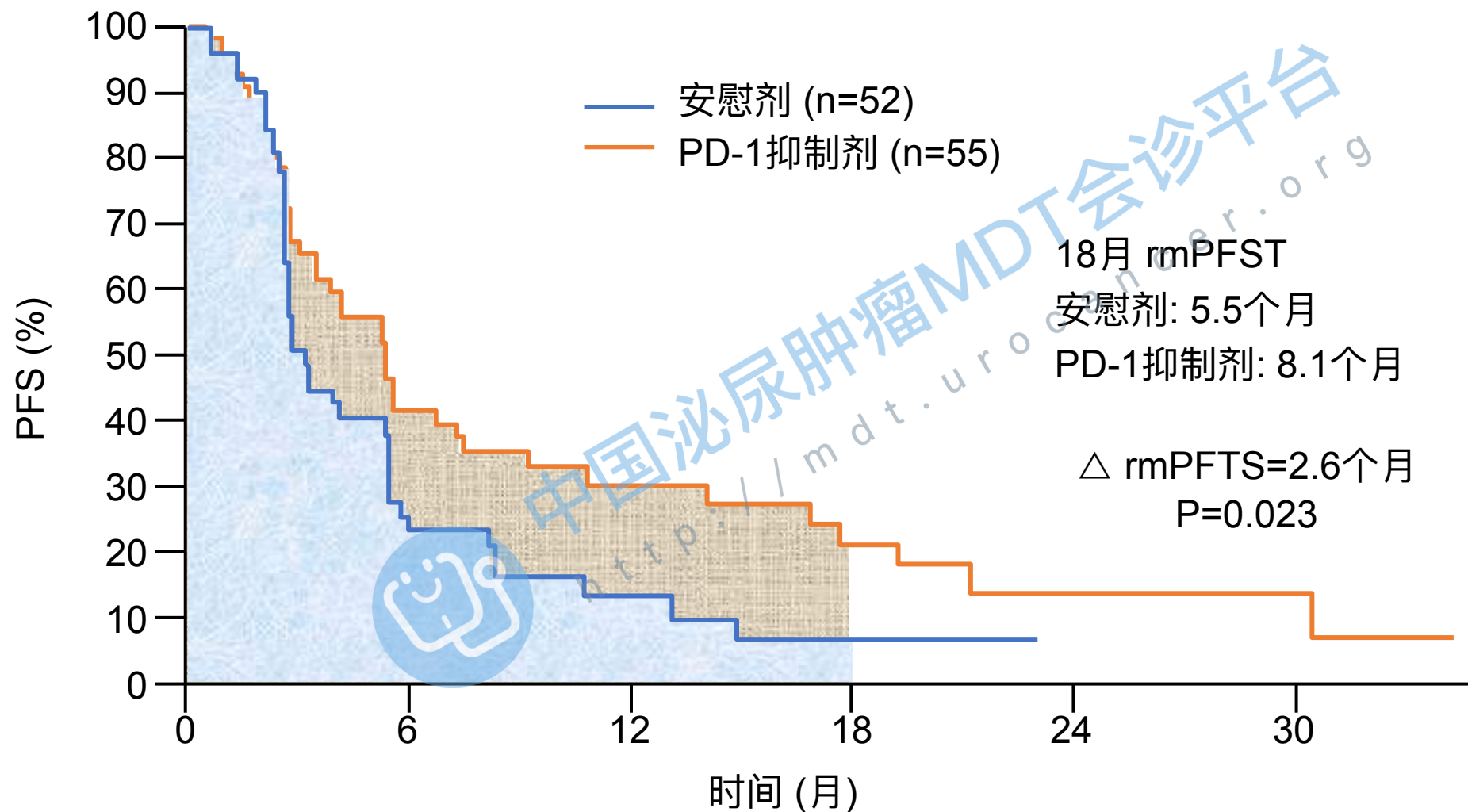




- 主要终点: PFS (根据irRECIST)
- 次要终点: 限制平均PFS、PFS(PD-L1↑)、PFS(RECIST 1.1)、RR(RECIST 1.1)、不良事件(CTCAE v4)、OS



至18个月时，PD-1抑制剂的rmPFS延长了2.6m



- 在转移性尿路上皮癌患者一线治疗至少SD的患者中换用PD-1抑制剂维持治疗显著延缓疾病进展
 - PFS: 5.4m vs 3.2m
 - 18个月时, rmPFS: 8.1m vs 5.5m
- 不良事件与其他治疗情形下所观察到的一致



中国泌尿肿瘤MDT会诊平台
<http://mdurooncancer.org>

未来探索

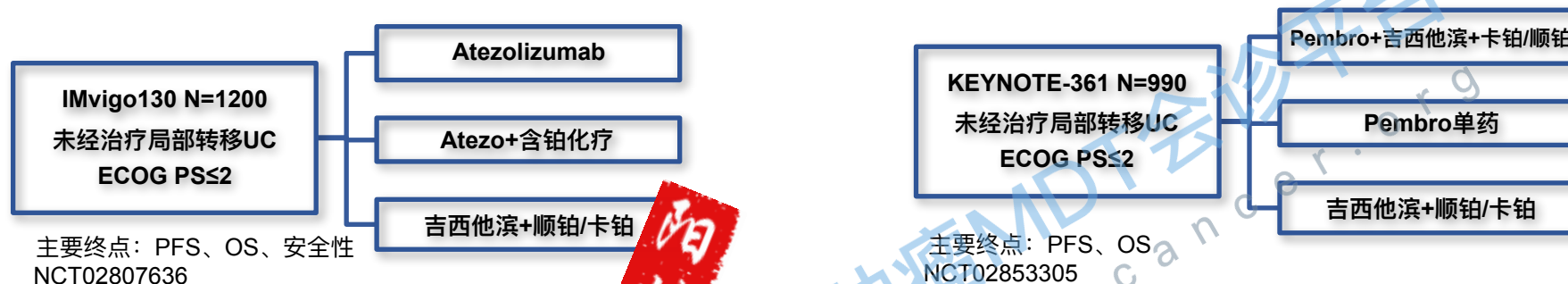
Look into future



中国泌尿肿瘤MDT会诊平台
<http://mdt.urocancer.org>

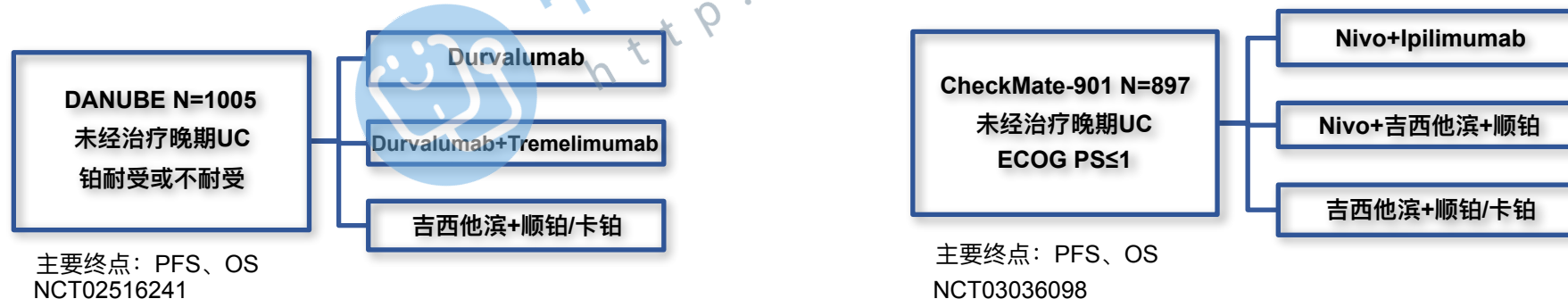
正在进行的晚期UC一线研究：联合制胜

PD-1/L1抑制剂联合化疗



预计2019年1月入组完成

PD-1/L1抑制剂联合CTLA-4抑制剂



预计2019年9月入组完成

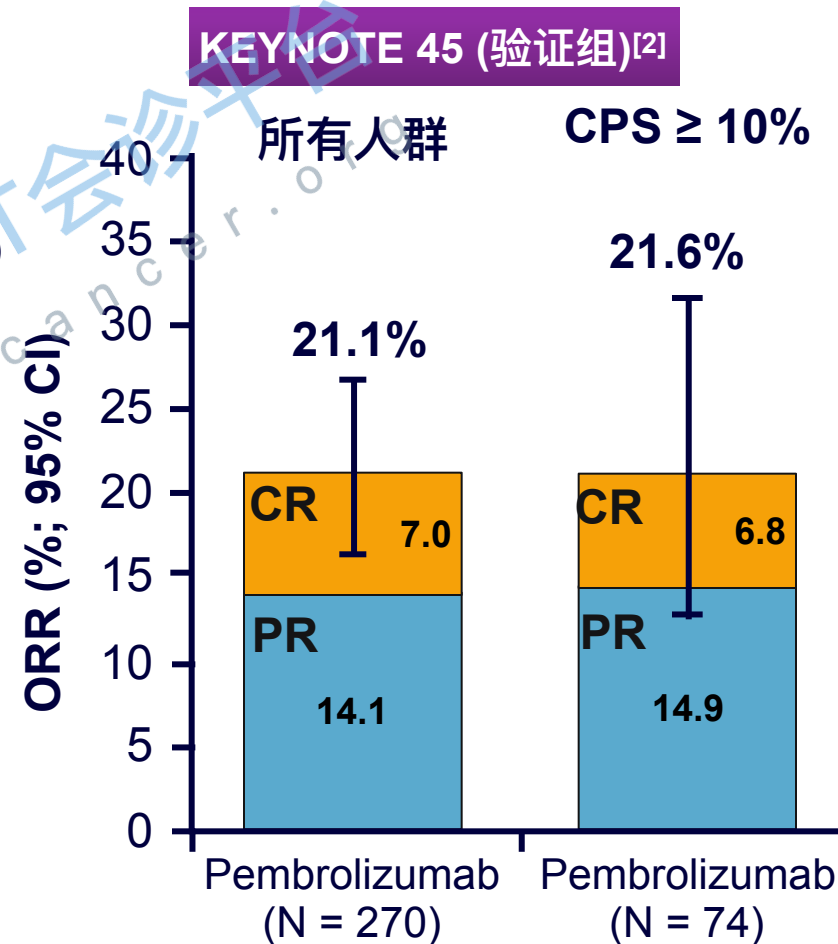
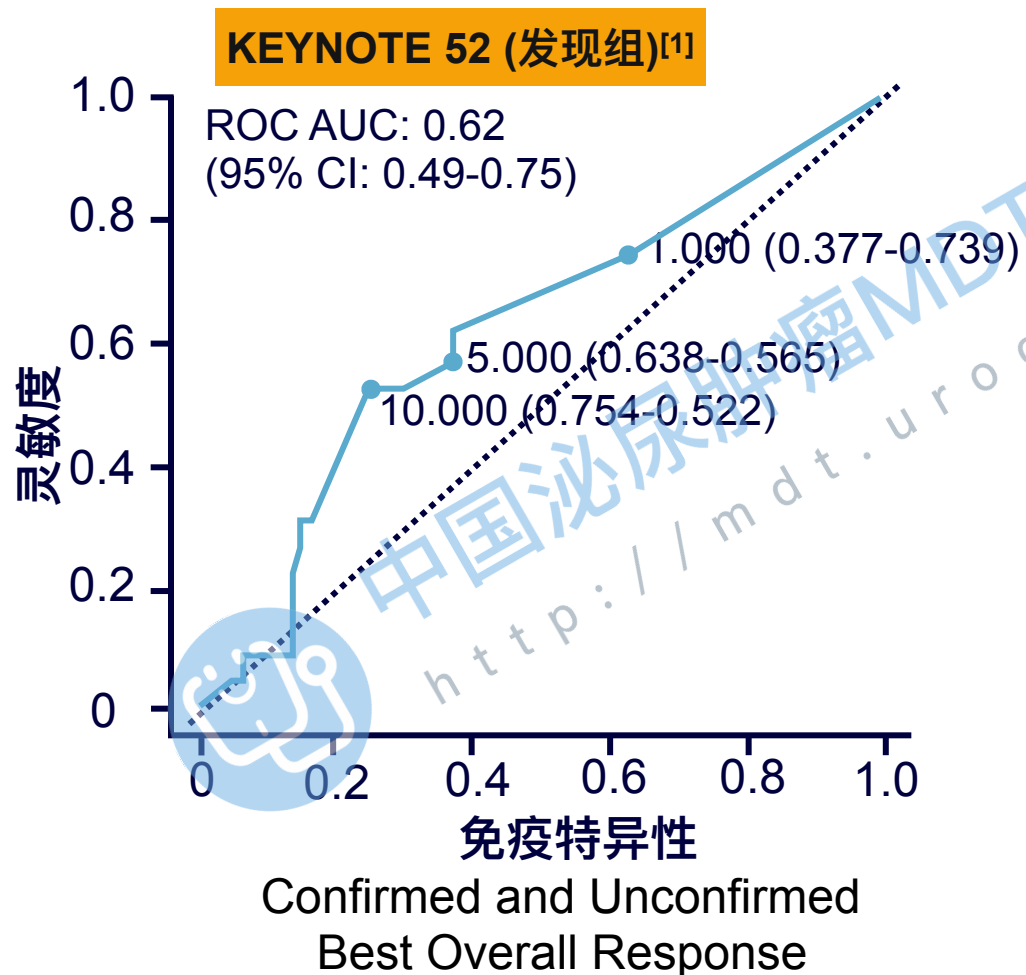
预计2020年8月入组完成

有比PD-L1 IHC更好的标志物吗？

用PD-L1 22C3 平台
免疫组化测定的CPS

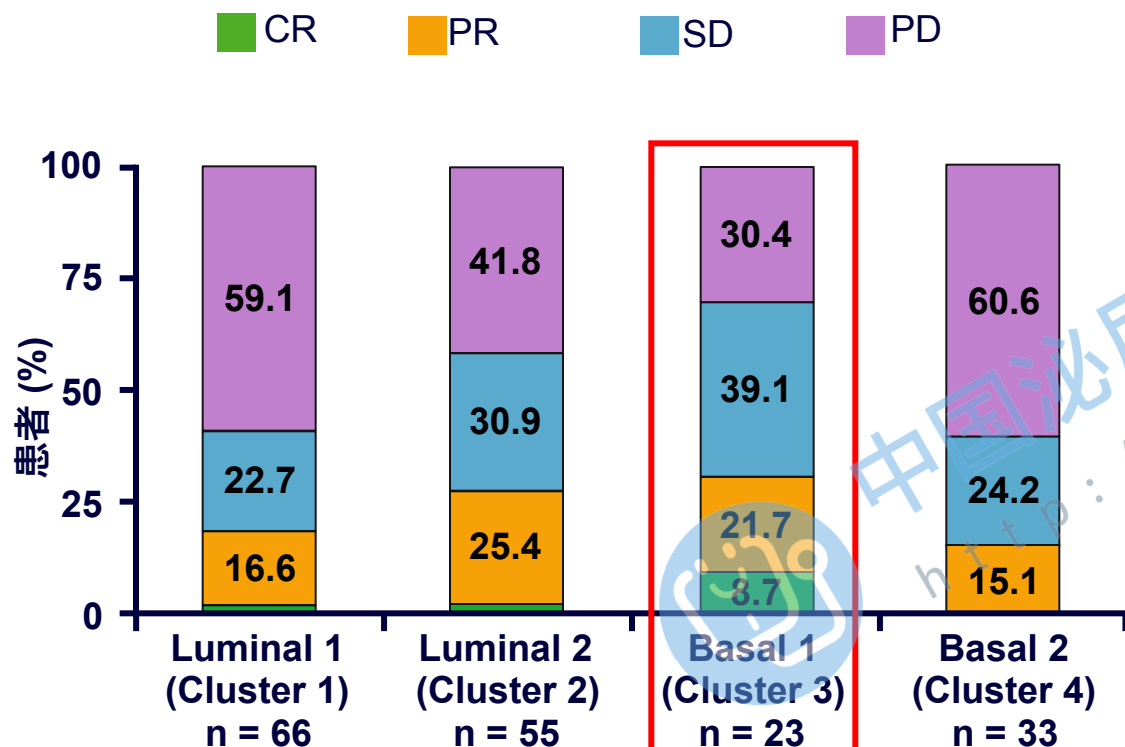


表达PD-L1的细胞
(肿瘤, 炎症细胞)



我们还不知道，哪个病理分型对免疫检查点抑制剂反应最好

Nivolumab^[1]

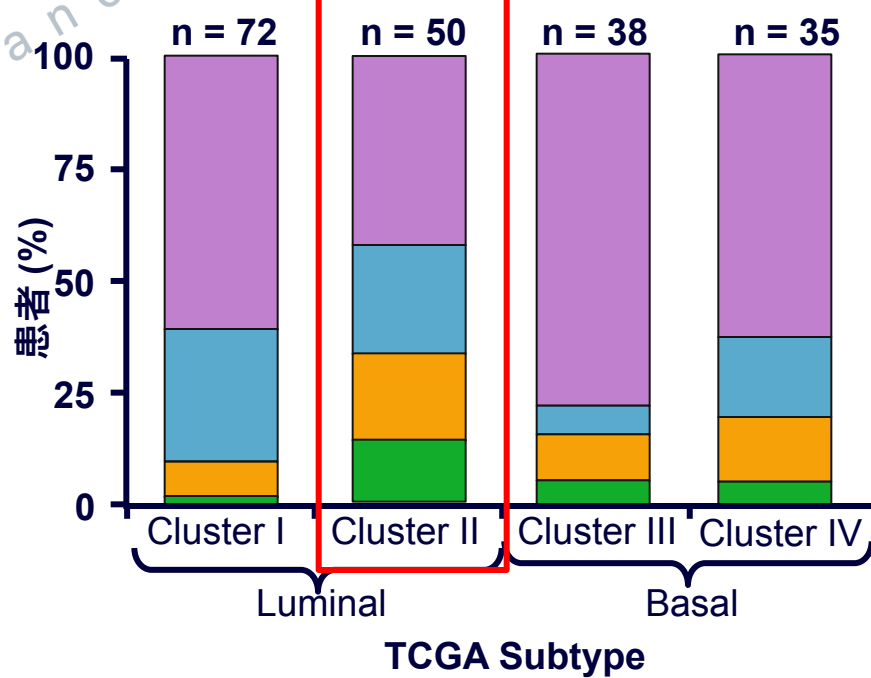


Basal Luminal

Atezolizumab^[2]

Response by TCGA subtype

PD SD PR CR



高突变负荷与更高的ORR和OS相关

此相关性在统计学上独立于其他预测因素

Cohort 2

铂治疗后 *mUC*

$P = .0012^*$

OS Probability (%)

Median Load
Quartile (Range)
Q4 (> 16.0 to ≤ 62.2)
Q3 (> 8.1 to ≤ 16.0)
Q2 (> 5.4 to ≤ 8.1)
Q1 (≥ 0.9 to ≤ 5.4)

Days

Cohort 1

一线顺铂不耐受
mUC

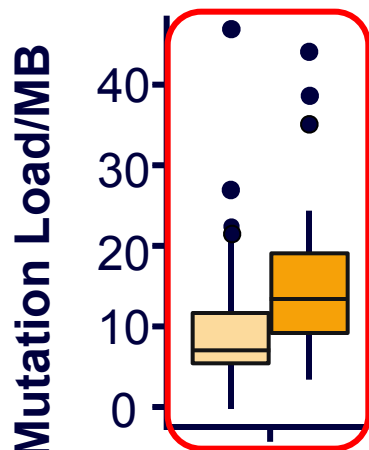
$P = .0079^*$

OS Probability (%)

Median Load
Quartile (Range)
Q4 (> 13.5 to ≤ 46.8)
Q3 (> 9.0 to ≤ 13.5)
Q2 (> 5.4 to ≤ 9.0)
Q1 (≥ 0 to ≤ 5.4)

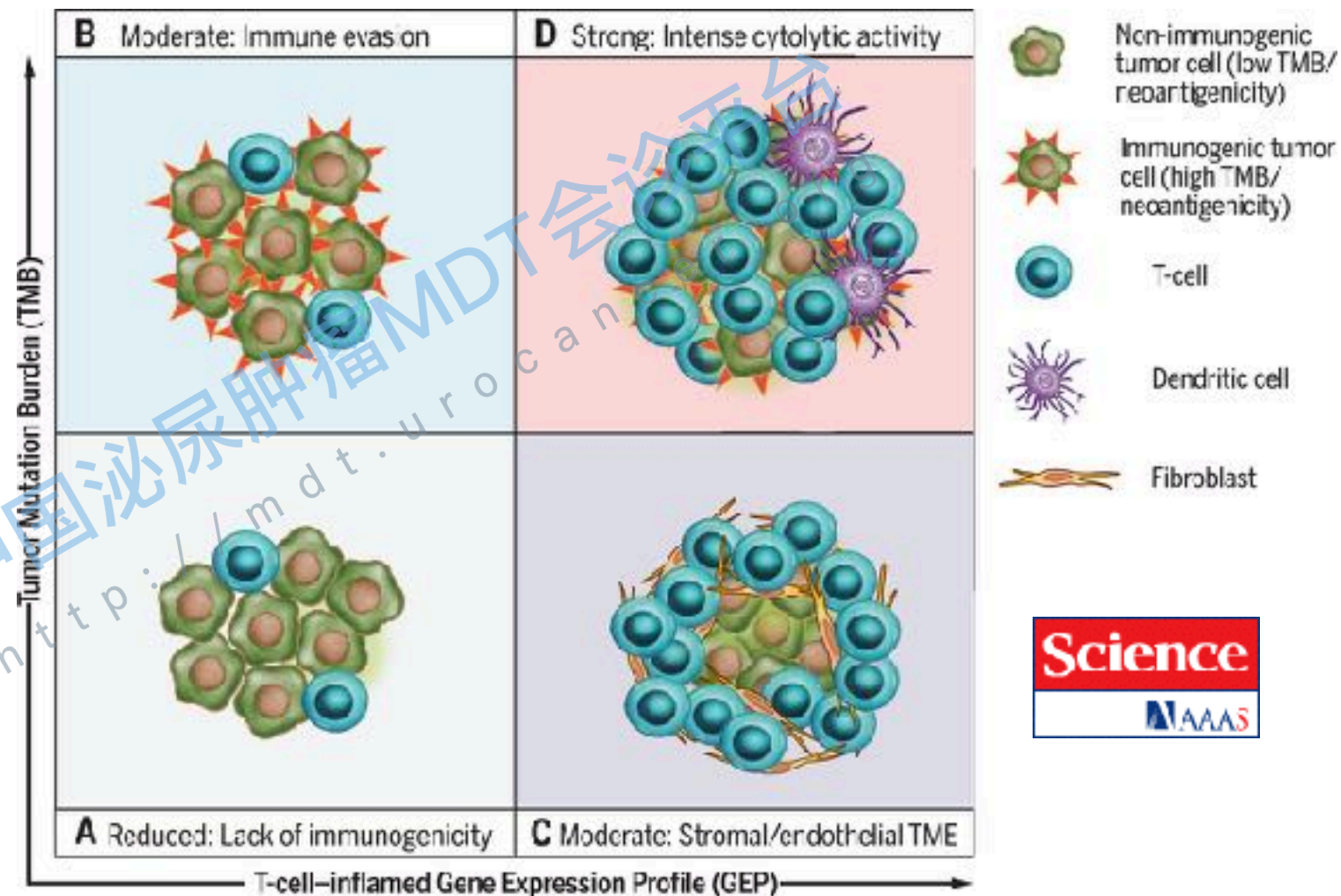
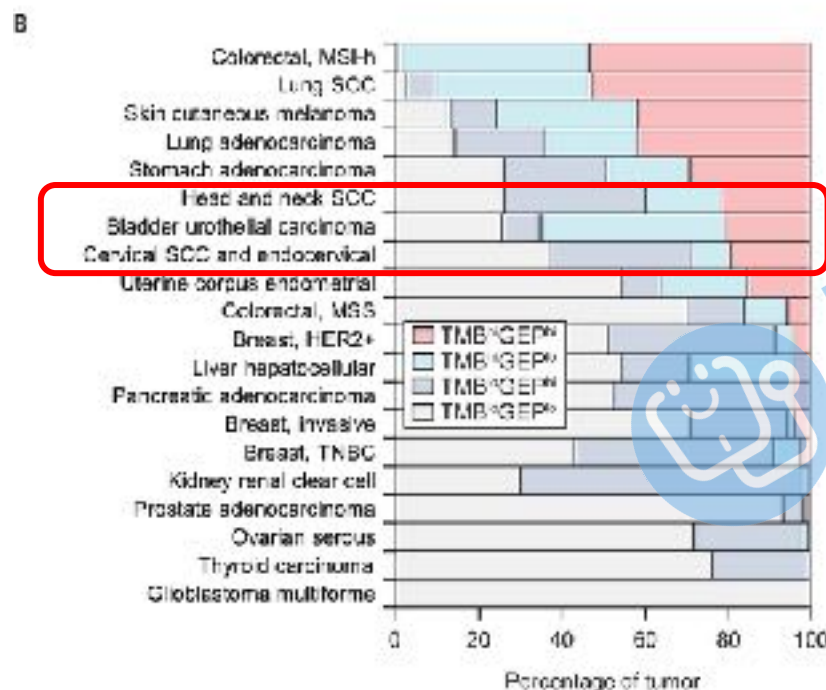
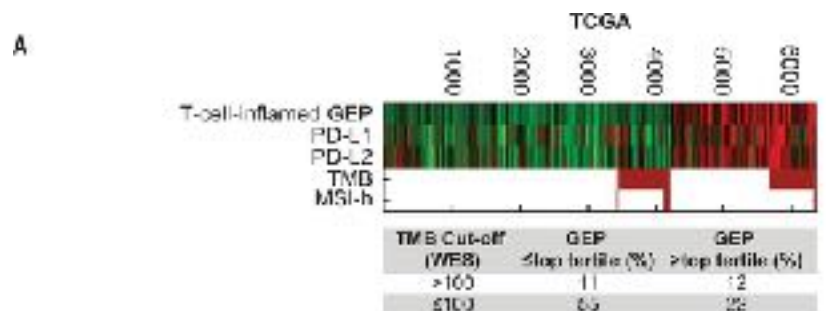
Days

Responder
Nonresponder

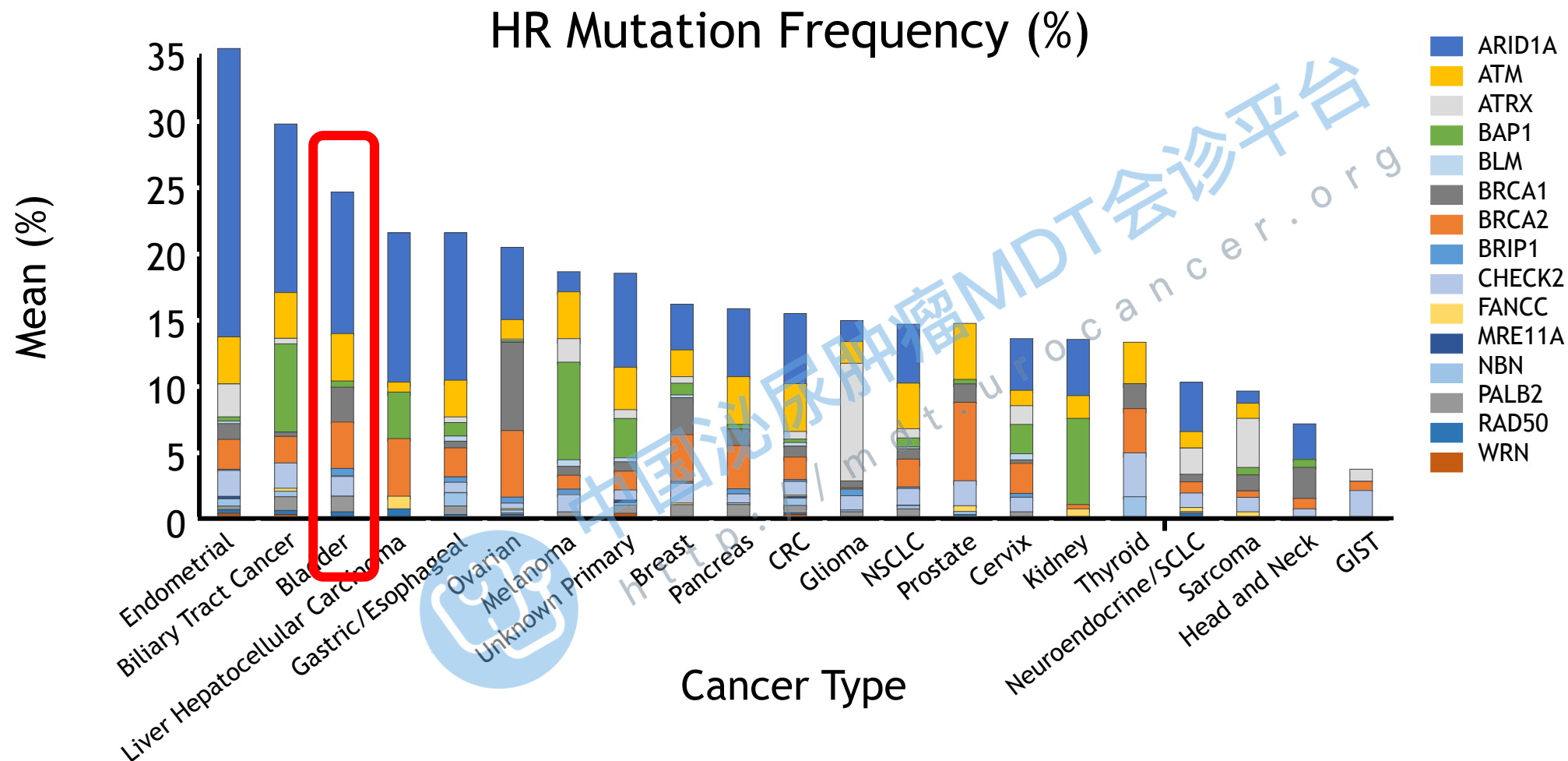


All
(n = 150)

对PD-1抑制剂单药的生物标记物分析，提示膀胱癌存在逃避免疫编辑的机制（TMB hi, GEP low）



HRD（同源重组DNA修复通路）突变在膀胱癌中>20%



与MMR突变（错配修复突变）一样，携带有HRD 一类“超突变”的患者有可能对免疫检查点抑制剂具有较好的肿瘤应答

总结

01

mBC免疫治疗现状

二线单药是标准方案，为mBC一线治疗失败患者提供更好的生存预后和生活质量；

一线联合治疗的临床研究仍在进行中；

一线含铂化疗后的单药维持治疗提供了新的治疗契机，显著降低疾病进展风险

02

未来探索方向

- 免疫检查点抑制剂联合化疗
- 挑选更精准的生物标志物

Thanks



中国泌尿肿瘤MDT会诊平台
<http://mdt.urocancer.org>