

Роль PD-L1 при иммунотерапии уротелиального рака

Гафанов Рустем Айратович
старший научный сотрудник, к.м.н.

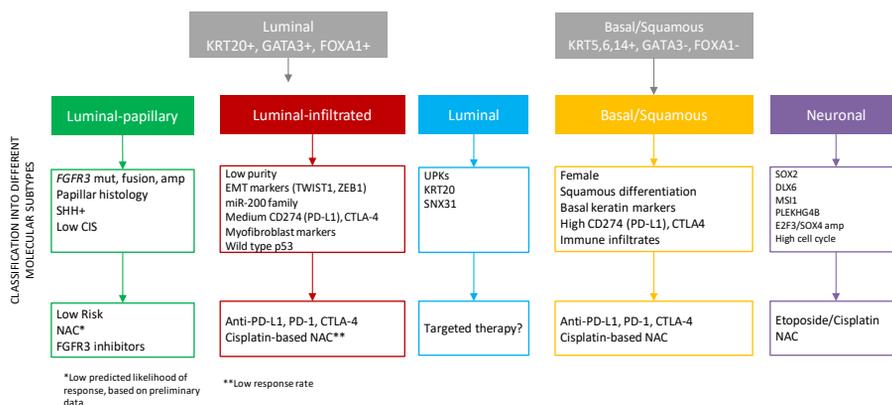
ФГБУ «Российский научный
центр Рентгенорадиологии»
Минздрава России, г.Москва

Данная презентация подготовлена при финансовой поддержке АО "Рош-Москва",
официального дистрибьютора "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Швейцария)



RU/TCN/1909/0209

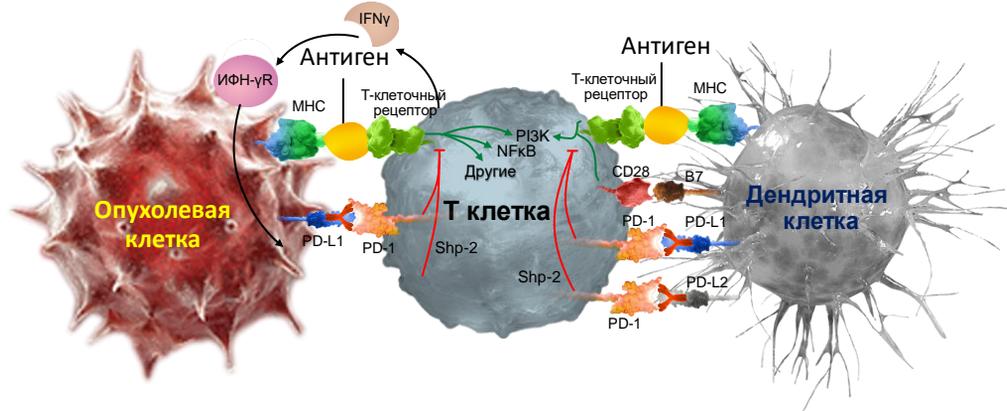
Будущая парадигма лечения при уротелиальном раке???



Что представляет собой лиганд программируемой клеточной гибели PD-L1?

PD-L1 – трансмембранный белок, лиганд к рецептору PD-1.

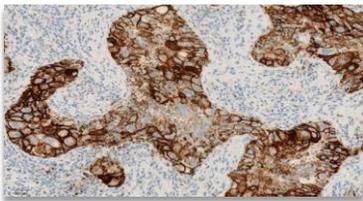
PD-L1 связывается с рецептором PD-1 на цитотоксических лимфоцитах и блокирует их цитотоксическую активность. Экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками приводит к ускользанию опухоли от иммунного контроля



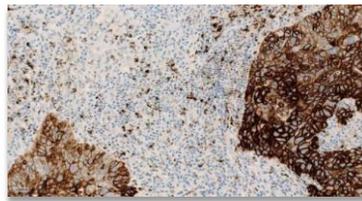
- Adapted from Pardoll DM, et al, 2012, Nat Rev Cancer.
- Abbreviations, references, and footnotes can be found in the speaker notes.

Оценка экспрессии PD-L1 с помощью ИГХ

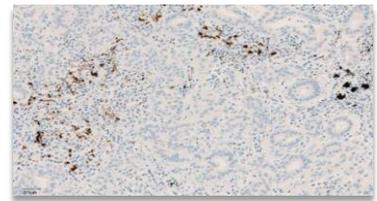
Окрашивание ОК и ИК можно достоверно различить с помощью ИГХ анализа VENTANA PD-L1 (SP142)



Окрашивание опухолевых клеток (ТС)



Окрашивание опухолевых (ТС) и иммунных клеток (ИК)



Окрашивание иммунных клеток (ИК)

PD-L1 ТС критерии окрашивания	
ТС Шкала ^a	% of PD-L1-экспрессия ТС
ТС3	≥50%
ТС2	≥5% и <50%
ТС1	≥1% и <5%
ТС0	<1%

PD-L1 ИК критерии окрашивания	
ИК Шкала ^a	% of PD-L1-экспрессия ИК
ИК3	≥10%
ИК2	≥5% и <10%
ИК1	≥1% и <5%
ИК0	<1%

Boyd Z, et al. CRI-CIMT-EATI-AACR 2015 [abstract B001]

Экспрессия PD-L1 обладает прогностическим значением при раке мочевого пузыря

- PD-L1 экспрессируется в 28%-100% случаев уротелиального рака/рака мочевого пузыря¹, а 95% лимфоцитов инфильтрирующих опухоли мочевого пузыря экспрессируют PD-1²
- Высокая экспрессия PD-L1 статистически значимо связана с более высокой стадией и злокачественностью при раке мочевого пузыря, что указывает на то, что PD-L1 может играть роль фактора, стимулирующего прогрессирование заболевания³⁻⁵
- Гиперэкспрессия PD-L1 связана с более низкими показателями выживаемости у пациентов раком мочевого пузыря^{3,6}

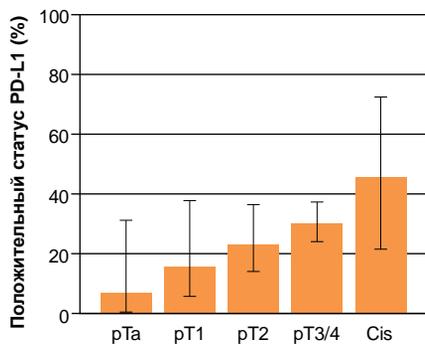
Блокада сигнального пути PD-1/PD-L1 может улучшить результаты терапии пациентов с раком мочевого пузыря⁶

ОВ = общая выживаемость; БРВ = безрецидивная выживаемость.

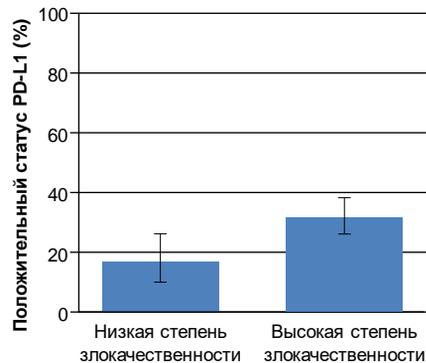
1. Chen DS, et al. Clin Cancer Res. 2012;18:6580-6587. 2. Carneiro BA, et al. Cancer Treat Rev. 2015;41:170-178. 3. Huang Y, et al. Oncol Rep. 2015;33:3075-3084. 4. Inman BA, et al. Cancer. 2007;109:1499-1505. 5. Wang YU, et al. Genet Mol Res. 2015;14:1277-1286. 6. Nakanishi J, et al. Cancer Immunol Immunother. 2007;56:1173-1182.

Экспрессию PD-L1 связывают с более высокой злокачественностью и стадией рака мочевого пузыря

Положительный статус PD-L1 встречается более часто с увеличением стадии локализованной опухоли при УРМП

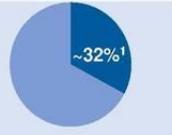
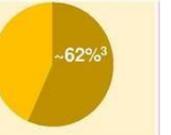
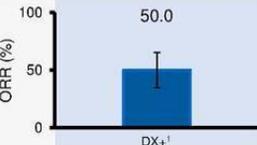
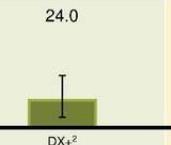
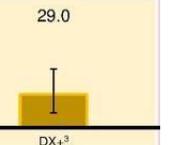


Положительный статус PD-L1 статистически значимо связан с более высокой злокачественностью при УРМП



PD-L1, лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели 1;
УРМП, уротелиальный рак мочевого пузыря
Inman BA, et al. Cancer. 2007;109:1499-1505.

Анализы для определения PD-L1 при уротелиальном раке: большое количество методов тестирования¹⁻⁶

	Atezolizumab ¹	Nivolumab ²	Pembrolizumab ³
Detection antibody	SP142	28-8	22C3
IHC platform	Ventana	Dako	Dako
Cell types scored for urothelial cancer	IC	TC	TC
Cut-off definitions for urothelial cancer	PD-L1+ (IHC 2/3) as $\geq 5\%$ of ICs PD-L1+	PD-L1+ $\geq 1\%$ TC expression	CPS $\geq 10\%$
Estimated PD-L1 prevalence in urothelial cancer trials	 ~32% ¹	 ~37% ²	 ~62% ³
PD-L1+ ORR (phase I trials)	 50.0	 24.0	 29.0

1. Rosenberg JE et al. Lancet 2016;387:1909-1920. 2. Hoffman-Censits JH et al. J Clin Oncol 2016;34(Suppl 25):Abstract355.
3. Sharma P et al. J Clin Oncol 2016;34(Suppl):Abstract 4501. 4. Bellmunt J et al. N Engl J Med 2017;376:1015-1026.
5. Powles C et al. J Clin Oncol 2016;34:3119-3125. 6. Apolo AB et al. J Clin Oncol 2016;34(Suppl):Abstract 4514.

Иммунотерапия во 2-й линии доказала свою эффективность SAUL – крупнейшее проспективное международное многоцентровое исследование IIIb фазы

В SAUL включали более широкую группу пациентов с предварительным лечением местно-распространенного / метастатического рака мочевыводящих путей, включая пациентов с:

- Неизмеряемым поражением
- ECOG 0-2
- Прогрессированием на предшествующей терапии без включения препаратов платины
- Клиренсом креатинина ≥ 15 мл/мин
- Стабильными метастазами в ЦНС
- Продолжающейся терапией стероидами на исходном уровне*
- Аутоиммунным заболеванием
- Необходимостью почечного диализа
- ВИЧ-положительным статусом

Атезолизумаб
1200 мг в/в, 1 р/3 недели

до утраты клинической эффективности, неприемлемой токсичности, решения пациента или исследователя об отказе от терапии или смерти

Первичная конечная точка

- Безопасность

Вторичные конечные точки

- Общая выживаемость
- Выживаемость без прогрессирования заболевания
- Частота общего ответа
- Частота контроля заболевания
- Продолжительность ответа

В период с 30 ноября 2016 года по 16 марта 2018 года было зарегистрировано 1004 пациента (997 пациента получили лечение) в центрах в 32 странах мира.

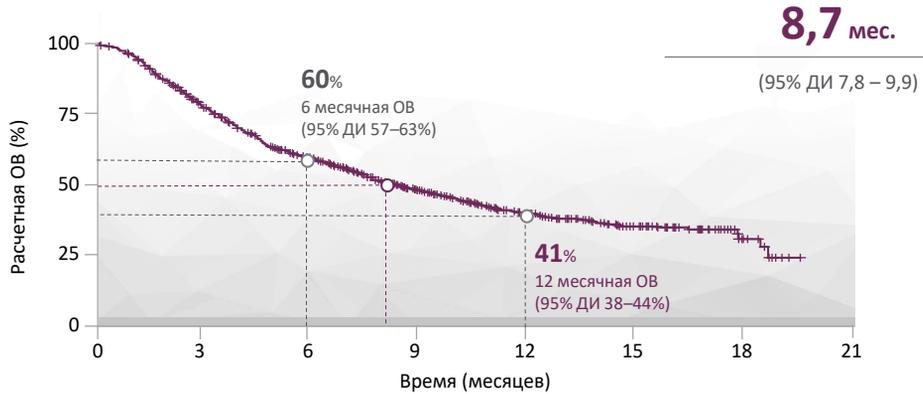
- Стабильная доза (в течение предшествующих 12 недель) и контролируемое аутоиммунное заболевание, или ингаляционные кортикостероиды при ХОБЛ, или минералокортикоиды при ортостатической гипотензии, или низкие дозы дополнительных кортикостероидов при адренокортикальной недостаточности, или стероиды местно при кожных заболеваниях, или преднизолон ≤ 20 мг/сут. (или аналог) при метастазировании в ЦНС).

Mod. Merseburger AS et al. EAU2019, Plenary Session – Plenary Session 5 BN: Breaking news session

SAUL – Общая выживаемость в общей популяции

Общая выживаемость (популяция ИТТ, n=1004)^a

Медиана общей выживаемости



^aДата прекращения сбора данных для первичного анализа по протоколу: 16 сентября 2018 г. (медиана периода последующего наблюдения: 12,7 месяца).
Mod. Merseburger AS et al. EAU 2019, Plenary Session – Plenary Session 5 BN: Breaking news session

SAUL: Показатели эффективности терапии

Конечная точка	Все пациенты (n=1004)
Медиана ОВ, месяцы (ДИ 95%)	8,7 (7,8-9,9)
Частота 6-месячной ОВ, % (ДИ 95%)	60 (57-63)
Частота 1-летней ОВ, % (ДИ 95%)	41 (38-44)
Контроль заболевания, % (ДИ 95%)	40 (37-43)

Дата прекращения сбора данных для первичного анализа по протоколу: 16 сентября 2018 г. (медиана периода последующего наблюдения: 12,7 месяца).
Mod. Merseburger AS et al. EAU 2019, Plenary Session – Plenary Session 5 BN: Breaking news session

IMvigor210: исследование атезолизумаба II фазы у пациентов с распространенным раком мочевого пузыря

Дизайн исследования



Balar, et al. ASCO 2016 (Abstr LBA4500)

IMvigor210: частота объективных ответов в когорте 1

	Все пациенты (N=119)	IC0* (n=39)	IC1 (n=48)	IC2/3 (n=32)
Объективный ответ*, %	24	21	21	28
Полный ответ, %	8	8	8	13
Частичный ответ, %	14	13	13	15

- Медиана наблюдения: **29,3** месяцев
- Наблюдалась дополнительные полные ответы
- Медиана длительности ответа не достигнута ни в одной из подгрупп по PD-L1 статусу
 - **У 67% пациентов**, ответивших на терапию, сохраняется эффект лечения
- Пациенты, ответившие на терапию, включают пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами и пожилых пациентов ≥ 80 лет

В России атезолизумаб зарегистрирован к применению у пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при невозможности лечения цисплатином.

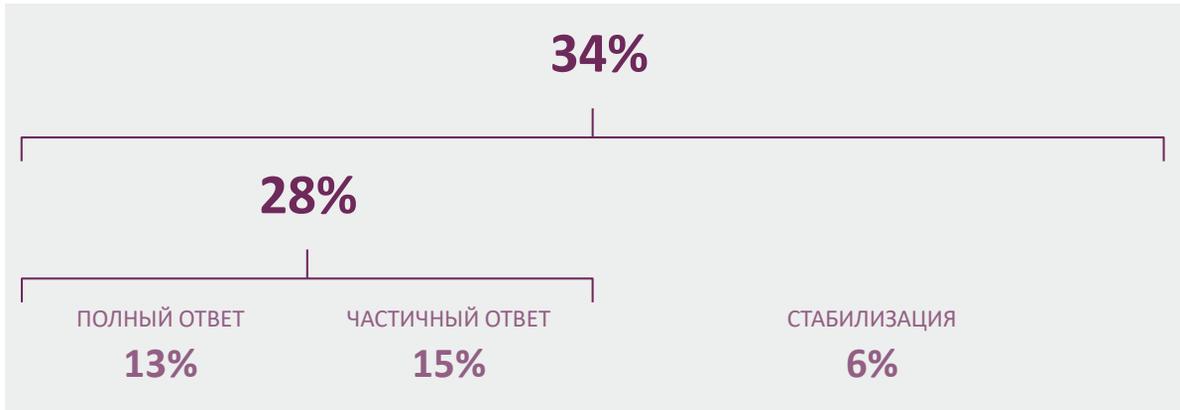
*IC - опухоль-инфильтрирующие иммунные клетки

Данная информация приведена исключительно в информационных целях и не является официально утвержденным показанием к применению.

Balar, et al. IMvigor210. ASCO 2018 [abstract 4523; poster 349].

Атезолизумаб в 1-й линии терапии обеспечивает контроль над заболеванием у 34% пациентов

Контроль над заболеванием



Balar A. et al. Lancet 2017; Vol. 389: 67-76 January 2017 (Supplem.)
Balar, et al. IMvigor210. ASCO 2018 [abstract 4523; poster 349].

KEYNOTE-052: дизайн исследования

- Открытое КИ, Фаза II
- N=370



¹Study NCT02335424. ClinicalTrials.gov website. Accessed July 21, 2017.

²Balar et al. J Clin Oncol. 2017;35(suppl 6S):A284.

³Participants receiving pembrolizumab who attain a complete response (CR) may consider stopping trial treatment if they meet criteria for holding therapy

KEYNOTE-052: частота ответа и общая выживаемость в зависимости от экспрессии PD-L1

	CPS <10%		CPS ≥10%	
		95% ДИ		95% ДИ
ЧОО	20%	16-26	47%	38-57
ОВ	9,7	7,6-11,5	18,5	12,2-28,5
24-мес ОВ	24%		47%	

*** В России пембролизумаб зарегистрирован к применению у пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком с наличием экспрессии PD-L1 ≥10% при невозможности проведения химиотерапии, включающей цисплатин**

Данная информация приведена исключительно в информационных целях и не является официально утвержденным показанием к применению.

Peter H. O'Donnell. Journal of Clinical Oncology 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 4546-4546. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4546

IMvigor130: дизайн исследования

- Местно распространенная или мУР
- Без предшествующей системной терапии при метастатических формах
- ПОС ≤ 2 по шкале ECOG
- Подходящие для терапии 1 линии препаратами платины
- N = 1200
- Рандомизированы 1:1:1

Группа А
Атезолизумаб + plt/gem

Группа В
Монотерапия атезолизумабом

Группа С
Плацебо + plt/gem

Факторы стратификации:

- Состояние экспрессии PD-L1 IC (IC0 против IC1 против IC2/3)
- Оценка факторов риска Байорина, включая индекс Карновского <80% против ≥ 80% и наличие метастазов в висцеральных органах (0 против 1 против 2 и/или пациентов с метастазами в печени)
- Выбор plt/gem (цисплатин + gem или карбоплатин + gem) исследователем

Комбинированные первичные конечные точки:

- Оценка ВБПа и ОВ исследователем (Группа А по сравнению с группой С)
- ОВ (Группа В по сравнению с группой С, иерархический подход)

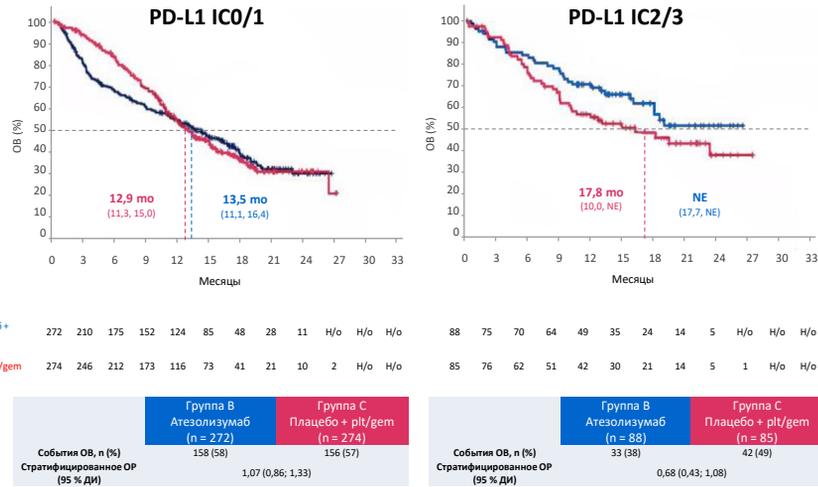
Основные вторичные конечные точки:

- ЧООа и ПрО по оценке исследователя
- ВБПа и ОВ (Группа В по сравнению с группой С; подгруппа PD-L1 IC2/3)
- Безопасность:

а согласно RECIST 1.1 (Критерии оценки ответа солидных опухолей).

Grande E. et al. IMvigor130: a phase III study of atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic urothelial carcinoma. ESMO 2019

IMvigor130: общая выживаемость в зависимости от статуса PD-L1



Дата прекращения сбора данных - 31 мая 2019 г.; медиана последующего наблюдения для оценки выживаемости - 11,8 месяцев (все пациенты). NE – не оценено

Grande E. et al. IMvigor130: a phase III study of atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic urothelial carcinoma. ESMO 2019



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2019 Bladder Cancer

Линия терапии	Стандартные режимы
1 (подходящая для цисплатина)	<ul style="list-style-type: none"> Гемцитабин + цисплатин (категория 1) DD-MVAC + Г-КСФ (категория 1)
1 (неподходящая для цисплатина)	<ul style="list-style-type: none"> Гемцитабин или карбоплатин Атезолизумаб (только при высокой экспрессии PD-L1) Пембролизумаб (только при высокой экспрессии PD-L1) <p>Другие режимы:</p> <ul style="list-style-type: none"> Гемцитабин Гемцитабин + паклитаксел Ифосфамид + паклитаксел + гемцитабин (при удовлетворительной почечной функции)
1 (неподходящая для карбоплатина)	<ul style="list-style-type: none"> Атезолизумаб (независимо от экспрессии PD-L1) Пембролизумаб (независимо от экспрессии PD-L1)

Больной П., 74 лет

- **Диагноз:** Рак мочевого пузыря cT4bN2M0
- **Гистология:** Уротелиальный рак, G3
- **Сопутствующие заболевания:** Гипертоническая болезнь III степени; риск сердечно-сосудистых осложнений IV степени
- **Анамнез курильщика:** Стаж курения 35 лет (15-20 сигарет/день)
- **Симптомы заболевания:** выраженная дизурия, боль внизу живота

Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

MPT малого таза (до лечения)

Таргетный очаг

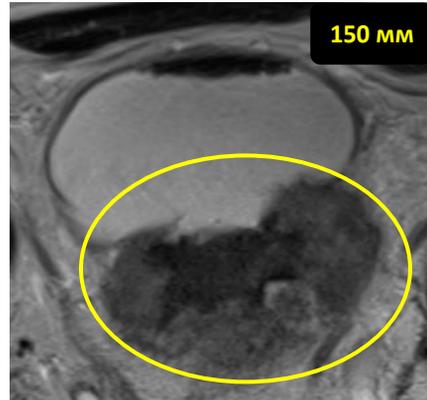
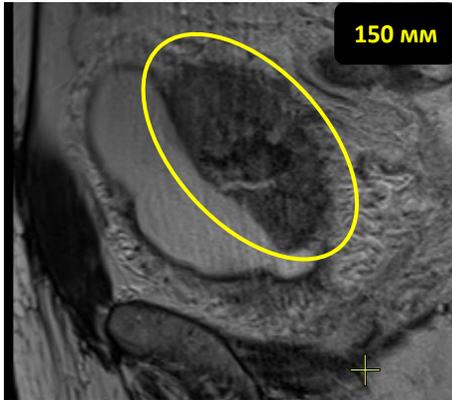
Локализация/дата	03.08.2018
Опухоль мочевого пузыря с инвазией в простату, устья мочеточников, переходную складку брюшины, паравезикальную клетчатку	150 мм
Сумма очагов	150 мм
Уменьшение очагов по сравнению с исходными данными	0

Нетаргетные очаги:

- метастазы в наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы с обеих сторон

Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

МРТ малого таза (до лечения)



Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

Пациенты с распространенным РМП, неподходящие для терапии цисплатином

Пациенты, у которых есть, как минимум, один из критериев, должны быть классифицированы как «неподходящие» для терапии цисплатином

- ECOG ≥ 2 или индекс Карновского $\leq 70\%$
- Клиренс креатинина < 60 мл/мин (1 мл/сек)
- Потеря слуха ≥ 2 степени (СТСАЕ версия 4)
- Периферическая нейропатия ≥ 2 степени (СТСАЕ версия 4)
- Сердечная недостаточность III класс по NYHA

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.
NYHA=New York Heart Association
Galsky MD, et al. Lancet Oncol 2011

Анализ статуса мутаций генов: PD-L1

Исследованные материалы: Гистологический материал (блоки)

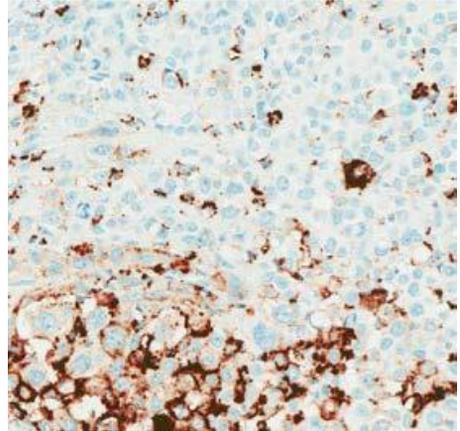
Метод исследования: ИГХ

Метод определения мутации/экспрессии: ИГХ, ИГХ-исследование с использованием антител PDL-1 клон Ventana SP142

Процент окрашенных опухолевых клеток: 0

Процент окрашенных иммунных клеток: 10

Результат PD-L1: Положительный - экспрессия выявлена



Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2019 Bladder Cancer

Линия терапии	Стандартные режимы
1 (подходящая для цисплатина)	<ul style="list-style-type: none"> Гемцитабин + цисплатин (категория 1) DD-MVAC + Г-КСФ (категория 1)
1 (неподходящая для цисплатина)	<ul style="list-style-type: none"> Гемцитабин или карбоплатин Атезолизумаб (только при высокой экспрессии PD-L1) Пембролизумаб (только при высокой экспрессии PD-L1) <p>Другие режимы:</p> <ul style="list-style-type: none"> Гемцитабин Гемцитабин + паклитаксел Ифосфамид + паклитаксел + гемцитабин (при удовлетворительной почечной функции)
1 (неподходящая для карбоплатина)	<ul style="list-style-type: none"> Атезолизумаб (независимо от экспрессии PD-L1) Пембролизумаб (независимо от экспрессии PD-L1)

Больной П., 74 лет

- С сентября 2018 года по настоящее время больному проводится иммунотерапия **атезолизумабом** 1200 мг в/в капельно 1 раз в 21 день (17 циклов)
- На фоне лечения у пациента уменьшился болевой синдром, перестало беспокоить расстройство мочеиспускания

Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

MPT малого таза (после лечения)

Таргетный очаг

Локализация/дата	03.08.2018
Опухоль мочевого пузыря с инвазией в простату, устья мочеточников, переходную складку брюшины, паравезикальную клетчатку	150 мм
Сумма очагов	150 мм
Уменьшение очагов по сравнению с исходными данными	0

Нетаргетные очаги:

- метастазы в наружные и внутренние подвздошные лимфатические узлы с обеих сторон

Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

MPT малого таза (после лечения)

Таргетный очаг

Локализация/дата	03.08.2018	24.12.2018
Опухоль мочевого пузыря с инвазией в простату, устья мочеточников, переходную складку брюшины, паравезикальную клетчатку	150 мм	93 мм
Сумма очагов	150 мм	93 мм
Уменьшение очагов по сравнению с исходными данными	0	-62 %

Нетаргетные очаги:

- размеры лимфатических узлов в малом тазу имели нормальные размеры, без признаков опухолевого поражения

Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

MPT малого таза (после лечения)

Таргетный очаг

Локализация/дата	03.08.2018	24.12.2018	19.06.2019
Опухоль мочевого пузыря с инвазией в простату, устья мочеточников, переходную складку брюшины, паравезикальную клетчатку	150 мм	93 мм	0 мм
Сумма очагов	150 мм	93 мм	0 мм
Уменьшение очагов по сравнению с исходными данными	0	-62 %	-100 %

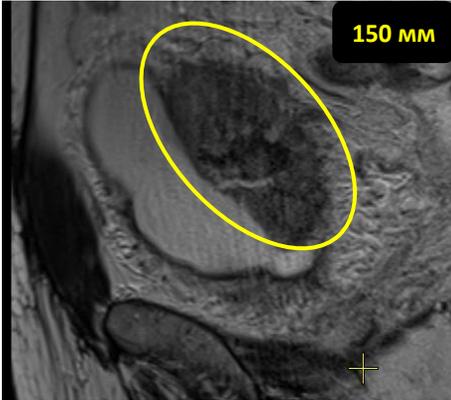
Нетаргетные очаги:

- размеры лимфатических узлов в малом тазу имели нормальные размеры, без признаков опухолевого поражения

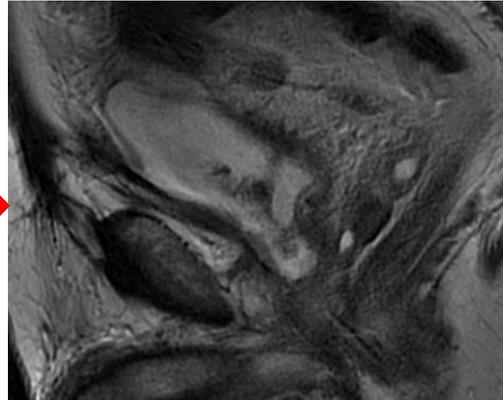
Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

МРТ малого таза

До лечения



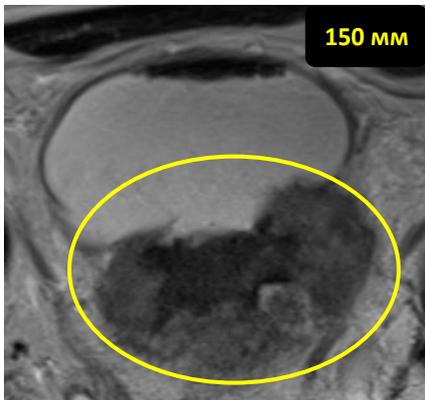
После лечения



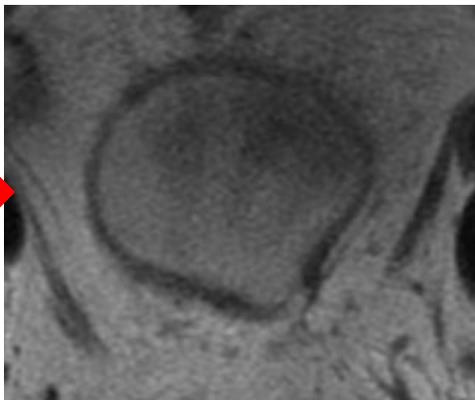
Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

МРТ малого таза

До лечения



После лечения



Из личного архива к.м.н. Гафанова Р.А., ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России

Заключение

- PD-L1 экспрессируется в 28%-100% случаев уротелиального рака/ рака мочевого пузыря, а 95% лимфоцитов инфильтрирующих опухоли мочевого пузыря экспрессируют PD-1
- Блокада сигнального пути PD-1/PD-L1 может улучшить результаты терапии пациентов раком мочевого пузыря (ОВ, БПВ, ЧОО и т.д.)
- При низкой экспрессии PD-L1 или отсутствии таковой эффективность анти-PD1/PD-L1 препаратов снижается
- В регистрационных исследованиях при метастатическом уротелиальном раке высокая экспрессия PD-L1 встречалась у 32–65 % больных
- У пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 частота объективного ответа достигала 24-58%, что приблизительно в 2 раза выше, чем при низкой экспрессии PD-L1
- Полученные результаты исследований противоречивые, связанные с использованием различных методик определения PD-L1 и уровнем отсечения степени выраженности экспрессии
- Несмотря на это, определение экспрессии PD-L1 имеет важное значение для выбора стратегии лечения при местнораспространенном и метастатическом уротелиальном раке

1. Chen DS, et al. *Clin Cancer Res.* 2012;18:6580-6587. 2. Carneiro BA, et al. *Cancer Treat Rev.* 2015;41:170-178. 3. Huang Y, et al. *Oncol Rep.* 2015;33:3075-3084. 4. Inman BA, et al. *Cancer.* 2007;109:1499-1505. 5. Wang YU, et al. *Genet Mol Res.* 2015;14:1277-1286. 6. Nakanishi J, et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56:1173-1182.