

Perioperatives Therapie-Management beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom



DGHO Jahrestagung, Basel, 14.10.2024



Prof. Dr. Richard Cathomas

Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital Graubünden, Schweiz
richard.cathomas@ksgr.ch



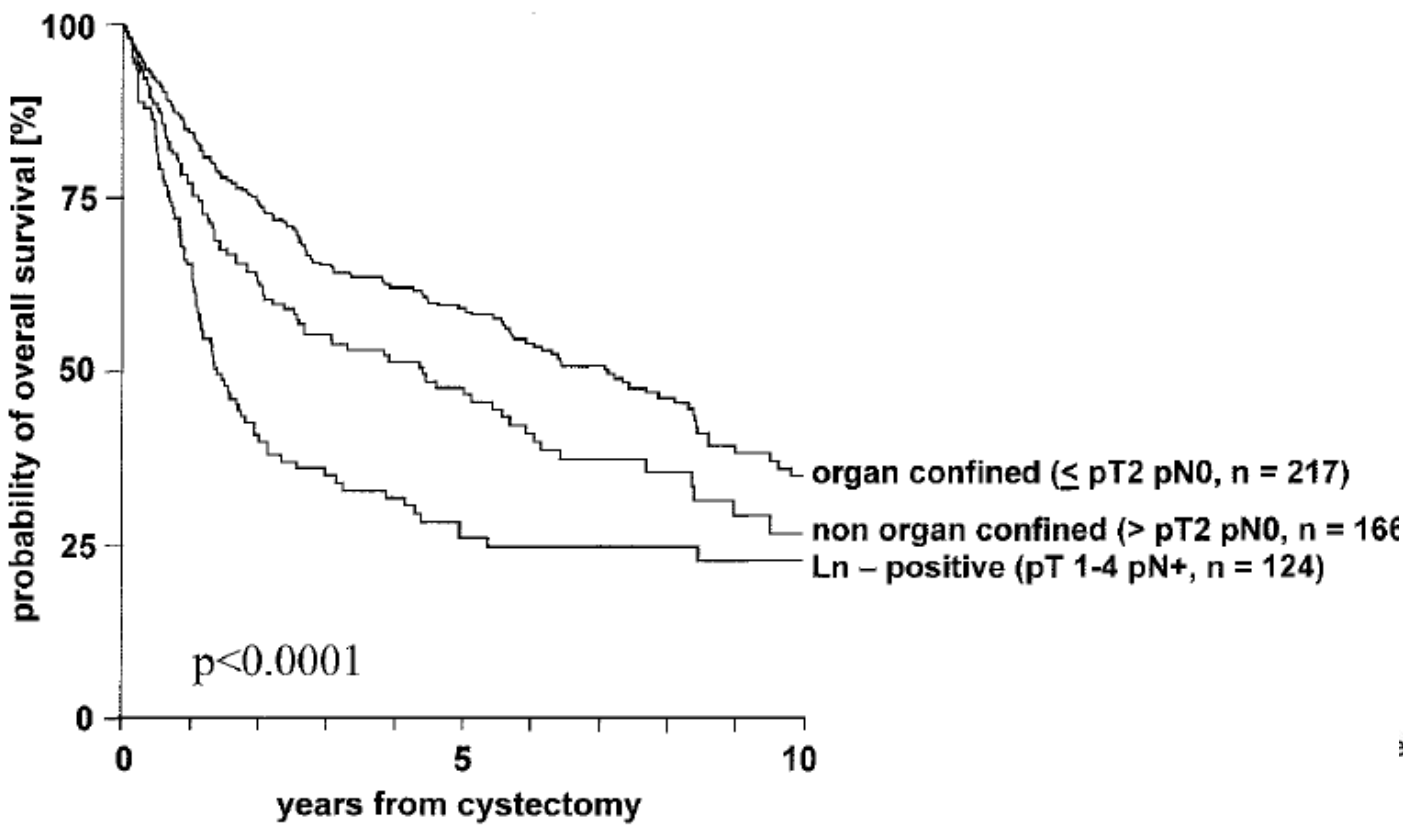
**Universität
Zürich^{UZH}**

Interessenskonflikte Richard Cathomas

- Beratungstätigkeit (Institution):
 - MSD, Astra Zeneca, BMS, Roche, Bayer, Astellas, Sanofi, Janssen (persönlich), Pfizer, Ipsen, Merck, Debiopharm, Novartis, Sandoz
- Honorare – Speaker (Institution):
 - Astellas, Janssen (persönlich), Merck, MSD, Roche
- Reiseunterstützung (Institution):
 - Astra Zeneca
- Aktien, Anstellungsverhältnis:
 - keine
- Forschungsunterstützung:
 - keine

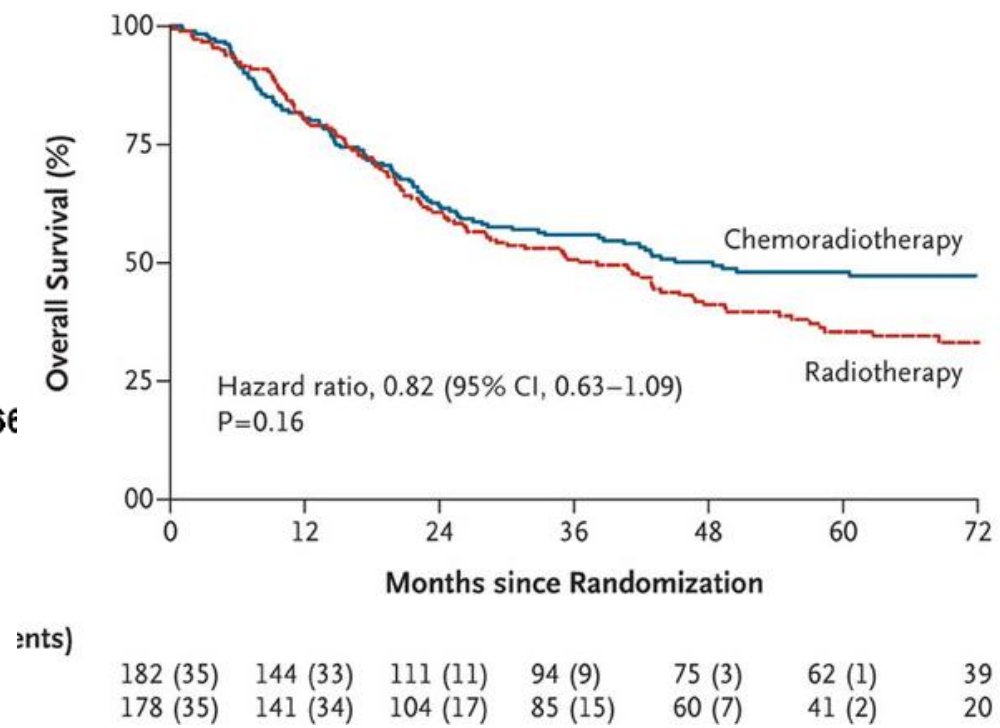
Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC): viel Verbesserungspotenzial!

Radikale Zystektomie (RC)



Madersbacher S et al. J Clin Oncol 2003

Chemo-Radiotherapy (TMT)



James N et al. N Engl J Med 2012

Perioperative Therapie beim MIBC

NEOADJUVANT

Standard: cisplatin-basierte Chemo

2 RCT Studien:

- SWOG 8710 - NEJM 2003
- EORTC 308094 - JCO 2011

ABC Meta-Analyse: Eur Urol 2005

VESPER trial: ddMVAC (Lancet Oncol 2024)

Multiple Phase 2 Studien 2018-2023

**Lokale
Therapie**

**Neue
Optionen**

ADJUVANT

Chemotherapie kein Standard

ABC Meta-Analysis

Update: Eur Urol 2022

Immuntherapie Phase 3 Studien:

- Atezolizumab: Imvigor 010 - negativ
- Nivolumab: Checkmate 274 - **positiv**
- Pembrolizumab: Ambassador - **positiv**

PERIOPERATIV

Phase 3 Studien:

- **Durvalumab + Cis/Gem (ESMO 2024)**
- Nivolumab + Cis/Gem
- Enfortumab + Pembro
- Enfortumab + Durva +/- Tremelimumab

Perioperative Therapie beim MIBC

NEOADJUVANT

Standard: cisplatin-basierte Chemo

2 RCT Studien:

- SWOG 8710 - NEJM 2003
- EORTC 308094 - JCO 2011

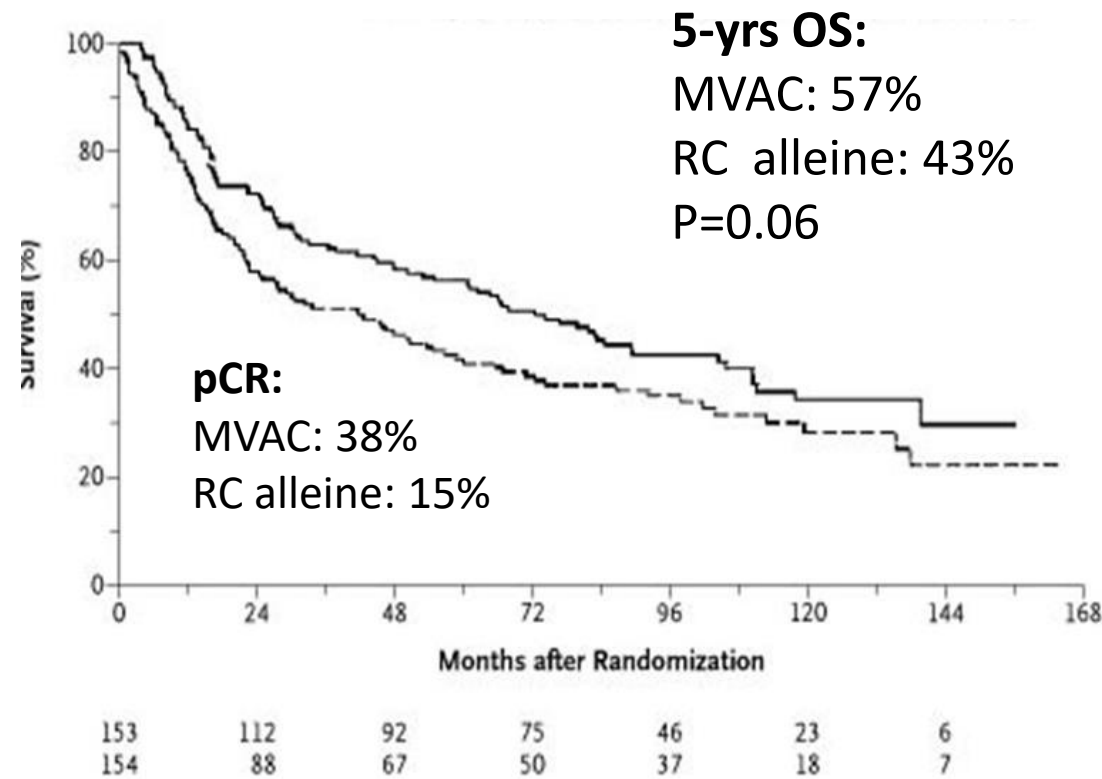
ABC Meta-Analyse: Eur Urol 2005

**Lokale
Therapie**

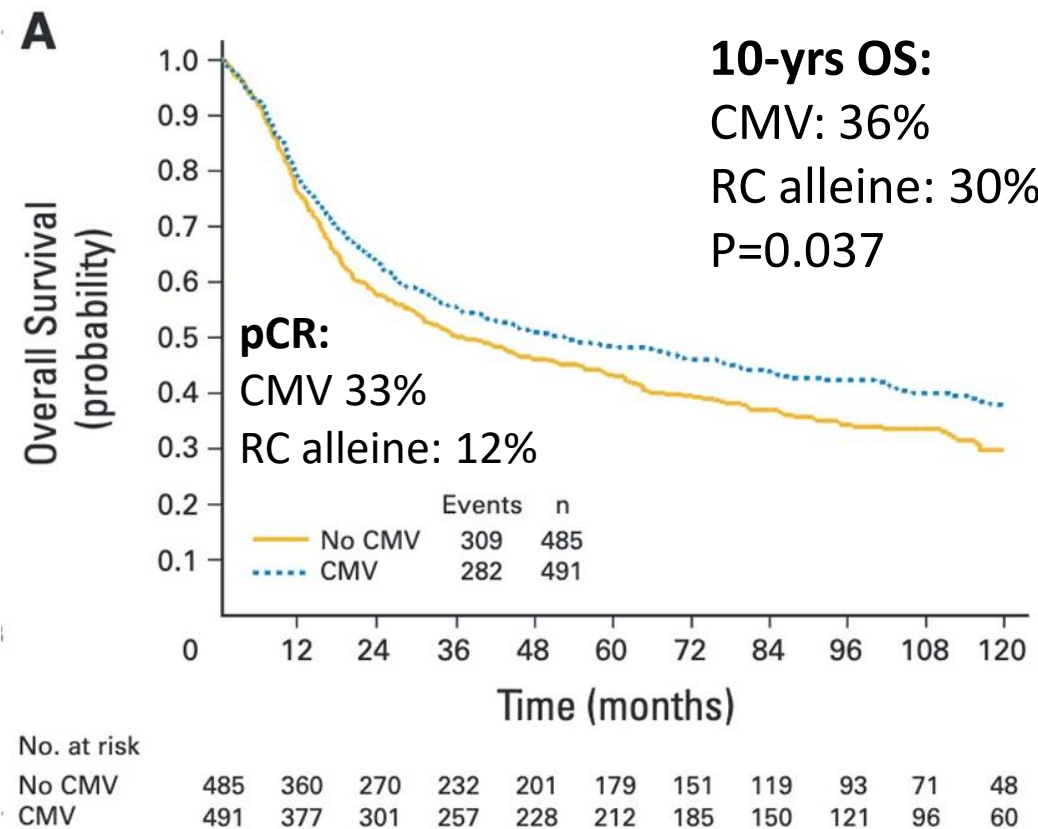
VESPER trial: ddMVAC (Lancet Oncol 2024)

Multiple Phase 2 Studien 2018-2023

Neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemo Standard (cT2-T4aN0)



SWOG-8710
Grossman et al. NEJM 2003



EORTC 30894
Int. Bladder Cancer Trialist Group JCO 2011

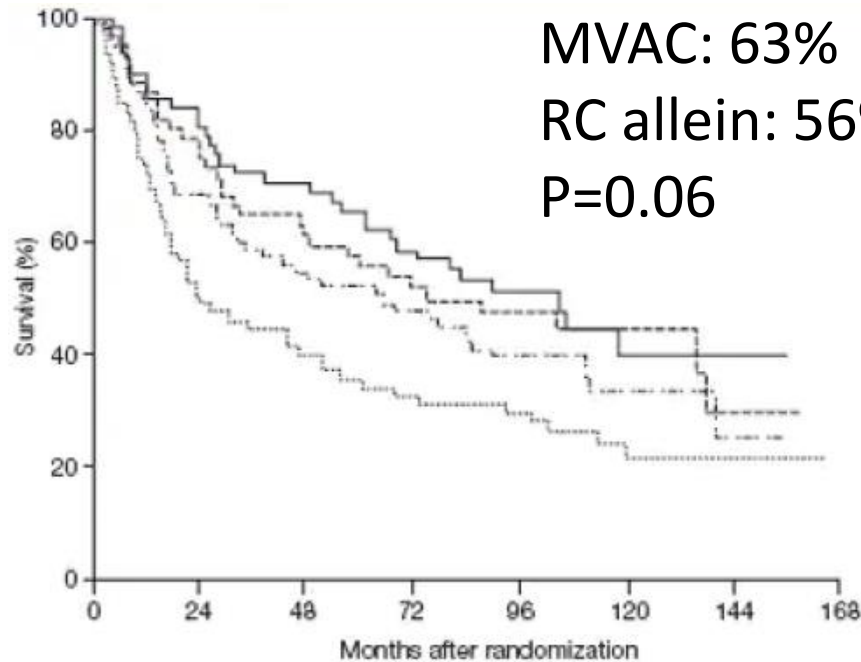
Neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemo: **auch für cT2!**

5-yrs OS für cT2:

MVAC: 63%

RC allein: 56%

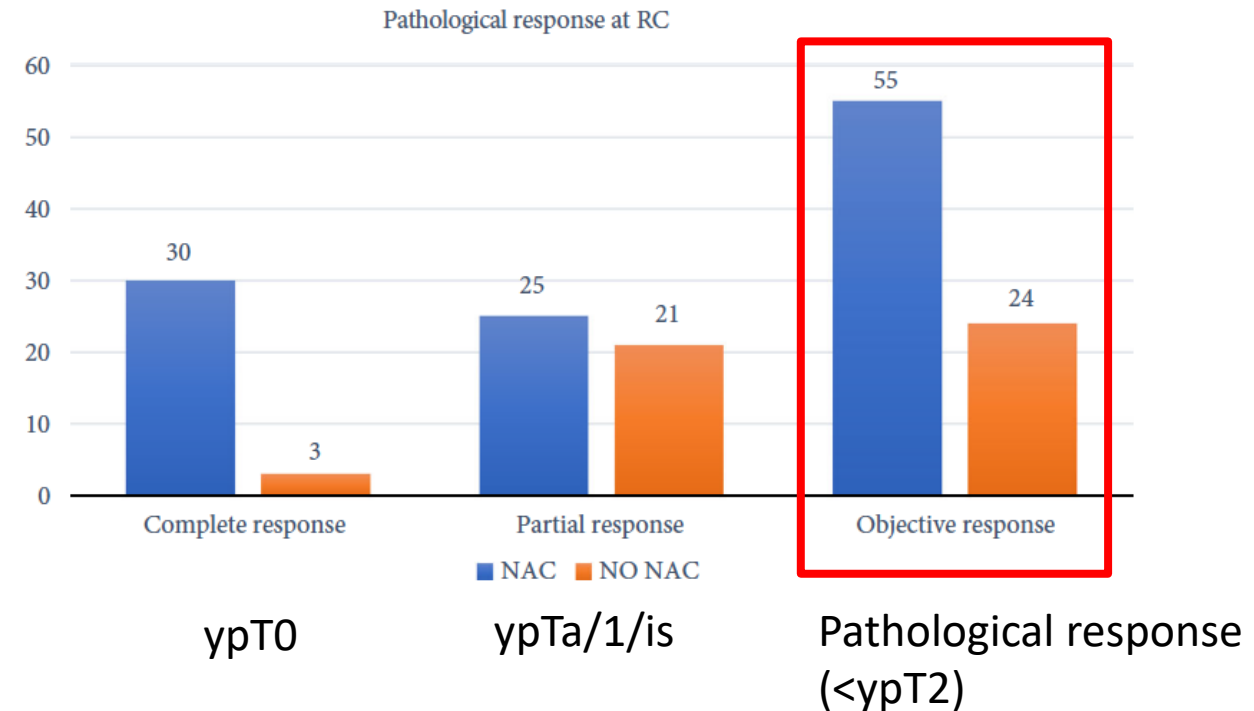
P=0.06



SWOG-8710

Grossman et al. NEJM 2003

cT2 Tumore ohne Hydronephrose: NAC vs RC alleine



Retrospektive propensity-basierte Analyse (N=619)

Soria F et al. BJU Int 2021

Optimale neoadjuvante Chemotherapie ?

VESPER Studie (N=500):

Randomisierte Phase 3 Studie: neoadjuvant ODER adjuvant

4 x Cisplatin/Gemcitabine vs 6 x dose denseMVAC (MTX, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin)

Primärer Endpunkt: PFS

Baseline :

Medianes Alter: 63 Jahre, 84% Männer

Radikale Zystektomie durchgeführt in 90%

cT2: 95% inGC, 90% in ddMVAC Gruppe

88% neoadjuvante Behandlung
(58% haben 6x ddMVAC erhalten)

Toxizität:

Hämatologisch:

G3/4: 55% GC vs 52% ddMVAC

Asthenie:

G3/4: 4% GC vs 14% ddMVAC

Nausea:

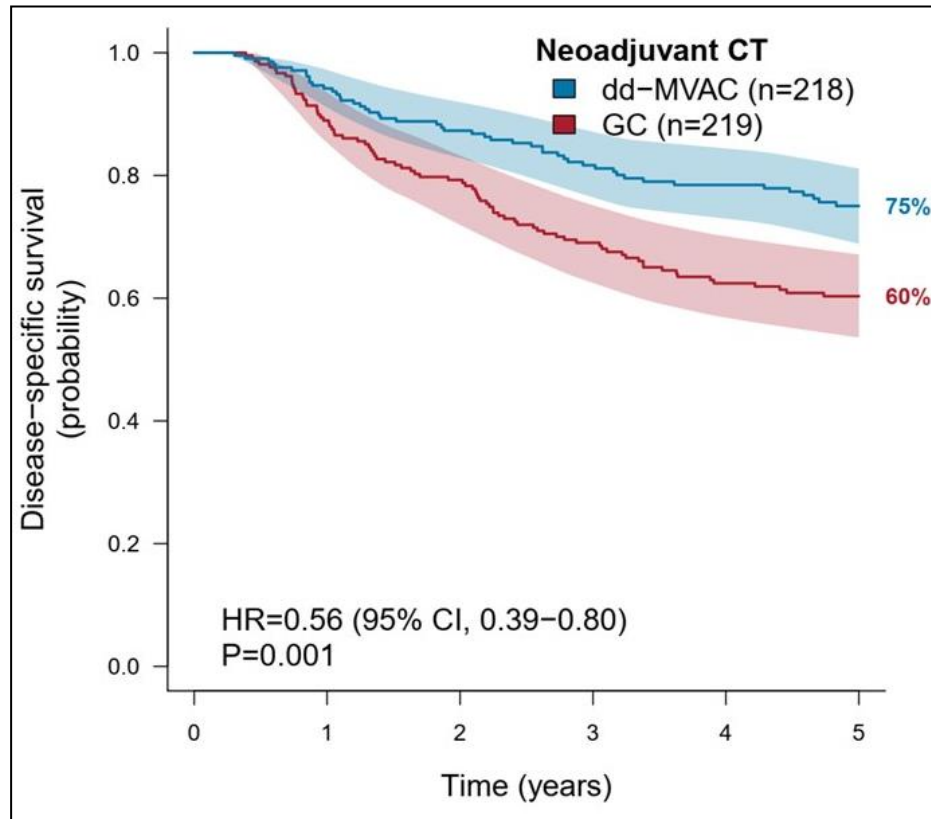
G3/4: 3% GC vs 10% ddMVAC

Pathologische Ansprechraten:

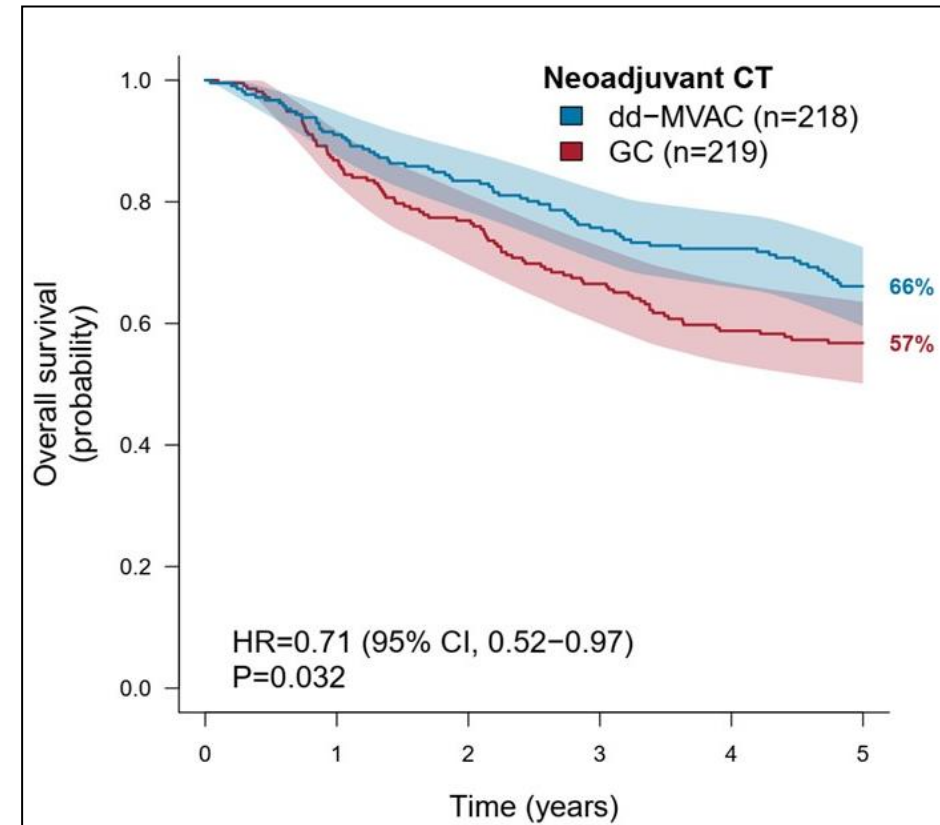
- ypT0 : 42% ddMVAC vs 36% GC
- <ypT2: 63% ddMVAC vs 49% GC

VESPER trial: finale Analyse für Gesamtüberleben (5 Jahre)

Primary endpoint: Progression Free Survival

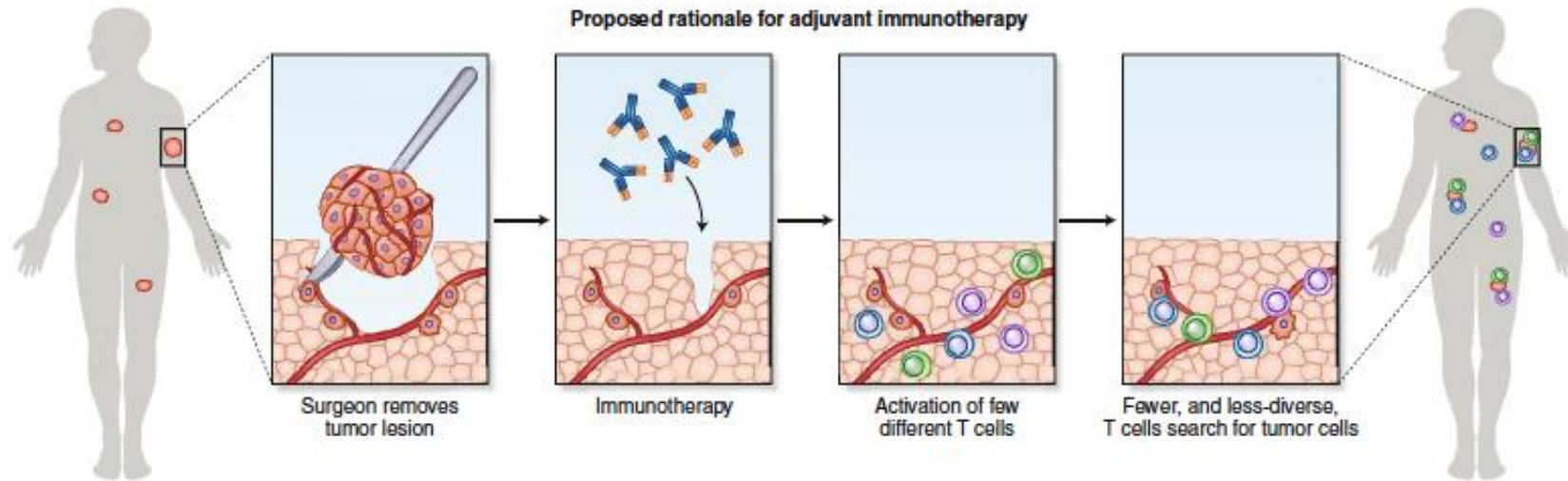


Overall Survival

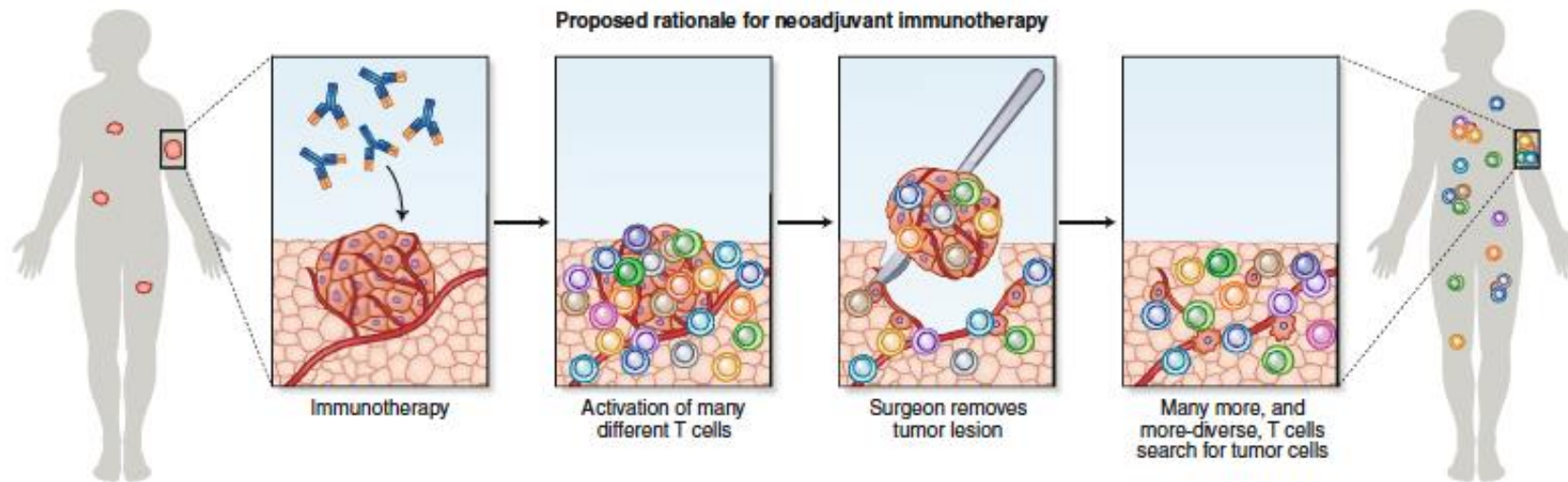


ddMVAC ein Standard für fitte Patienten!

Integration der Immuntherapie: neoadjuvant oder adjuvant?



Adjuvant:
Weniger Tumorzellen
Weniger Immun-Aktivierung?



Neoadjuvant:
Tumor Microenvironment vorhanden
Bessere und andauernde Aktivierung?

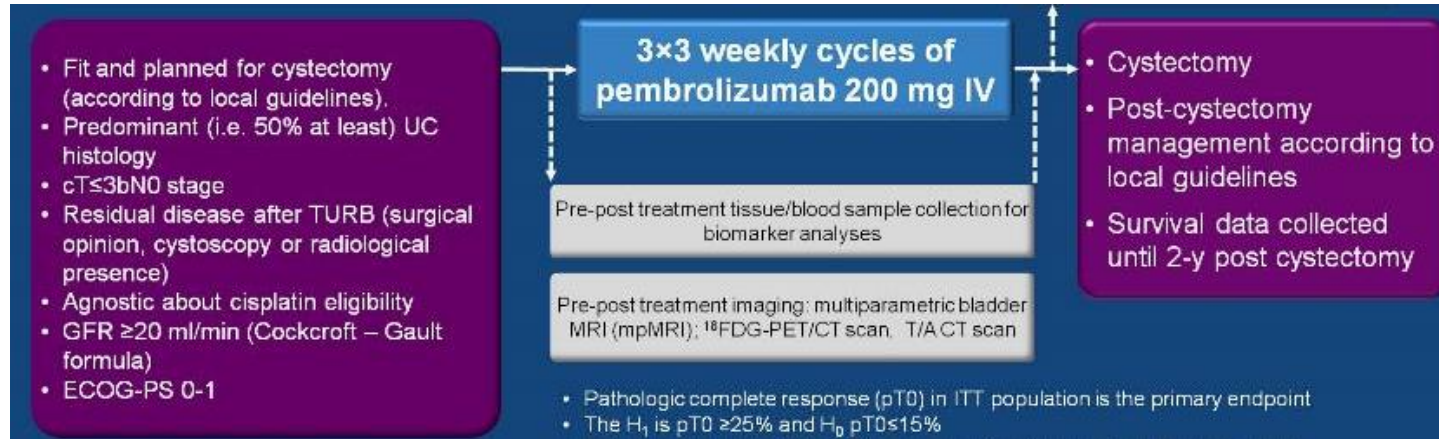
Neoadjuvante Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren

PURE-01: Pembrolizumab (3x)

Necchi et al, JCO 2018 und Eur Urol 2020

N=114 pts

Primärer Endpunkt: pathologische CR

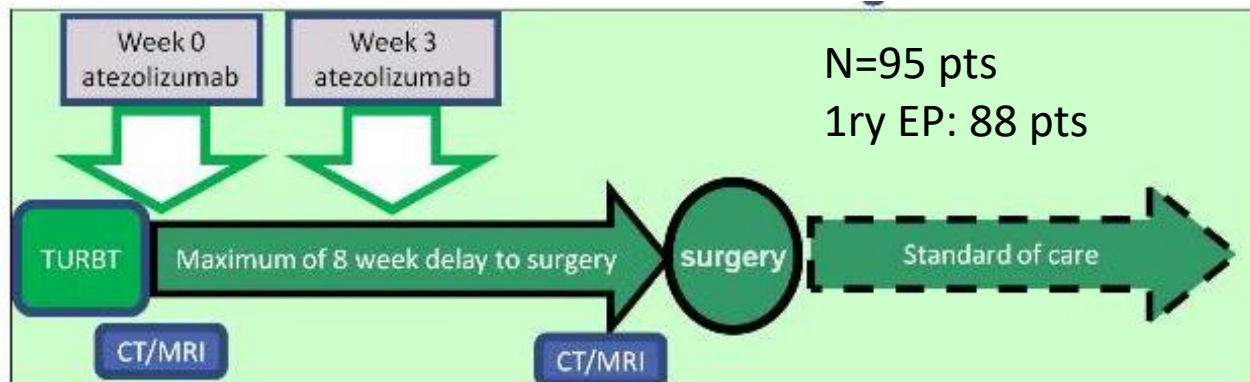


pCR (ypT0): 39%

PaR (<ypT2): 56%

ABACUS: Atezolizumab (2x)

Powles et al. Nature Med 2019



pCR (ypT0): 31%

PaR (<ypT2): keine Angaben

Neoadjuvante Studien der «Neuzeit» im Vergleich

	ddMVAC VESPER	GC VESPER	PURE-01	ABACUS	Nabucco	BLASST-1	SAKK 06/17	LCCC1520	EV 103
Ref	Eur Urol 2020	Eur Urol 2020	JCO 2018	NatMed 2019	Nat Med 2020	ASCO GU 2020	JCO 2023	JCO 2021	ASCO 2023
Therapie	ddMVAC (x6)	GC	Pembro	Atezo	Nivo+Ipi	Nivo+GC	Durva+GC	Pembro+ Split-Cis/G	EV mono
N=	218	219	80 (UC)	88	24	41	58	39	22
cT2	90%	95%	51%	73%	0	90%	69%%	72%	68%
cN+	0	0	0	0	42%	3%	17%	0	0%
ypT0	42%	36%	39%	31%	46%	34%	34%	36%	36%
ypT≤1	63%	49%	56%	n.a.	58%	66%	60%	56%	50%

Cisplatin-chemo

Checkpoint inhibitor(s)

Chemo + Checkpoint Inh.

EV mono

Perioperative Therapie beim MIBC

**Lokale
Therapie**

ADJUVANT

Chemotherapie kein Standard

ABC Meta-Analysis
Update: Eur Urol 2022

Immuntherapie Phase 3 Studien:

- Atezolizumab: Imvigor 010 - negativ
- Nivolumab: Checkmate 274 - **positiv**
- Pembrolizumab: Ambassador - **positiv**

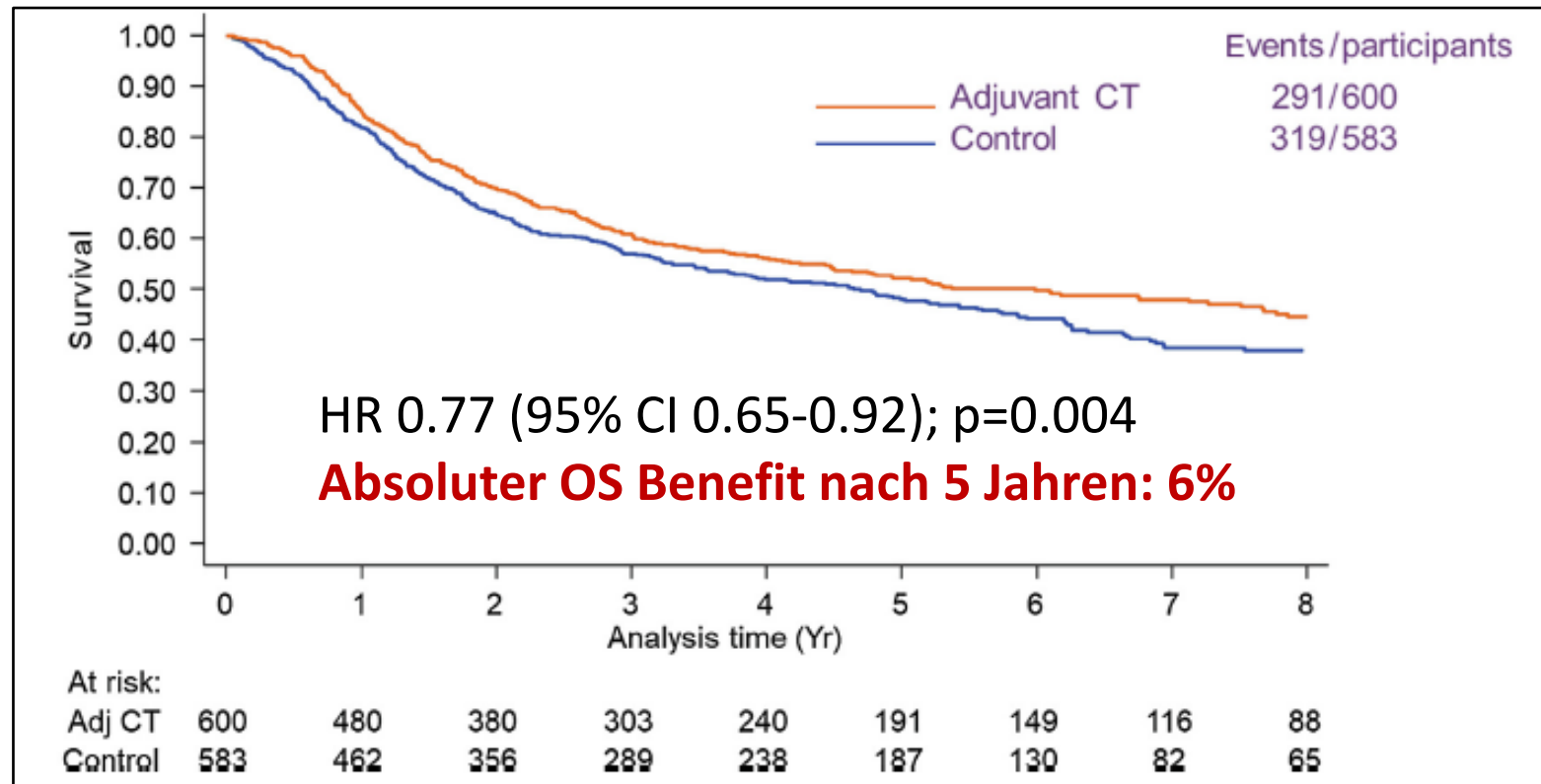
Adjuvante Chemotherapie beim MIBC

- Meta-Analyse mit OS Vorteil - ABER: keine pos. RCT

ABC collaborators Meta-Analyse: update 2022

N=1183, 10 RCT, 100% Cisplatin-basierte Chemo

25% pT1-2, 54% pN0



Vorteil bei:
pT3 und pT4
(pN0)

Adjuvante Immuntherapie beim MIBC

- 3 ähnliche Studien mit 3 verschiedenen Substanzen

Einschlusskriterien:

- Mit oder ohne neoadj Chemo (NAC)
- Nach radikaler Operation
- Blasenkarzinom und oberer Harntrakt

Nach NAC: $\geq$ ypT2 oder ypN+

Falls keine NAC: $\geq$ pT3 oder pN+

Primärer Endpunkt:

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Ausnahme AMBASSADOR: DFS und OS

Kontrollarm:

- Placebo
- Beobachtung
(Imvigor 010, Ambassdor)

Experimenteller Arm:

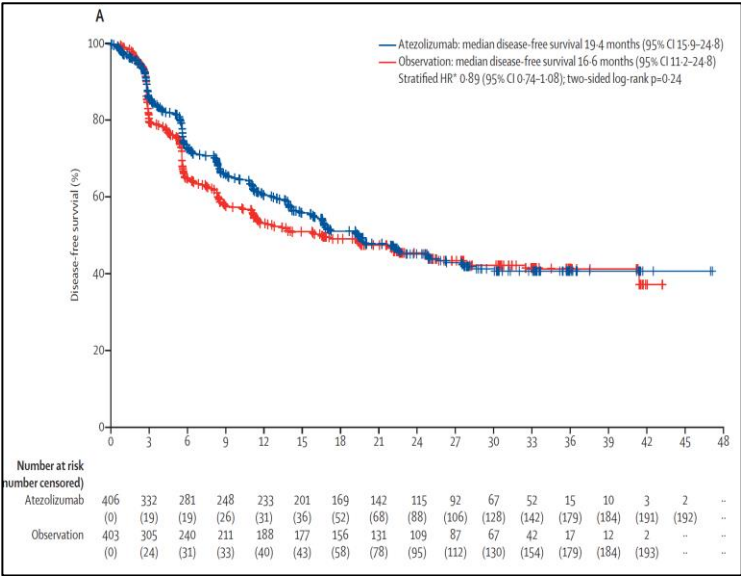
- Atezolizumab (Imvigor 010)
- Nivolumab (Checkmate 274)
- Pembrolizumab (AMBASSADOR)

Therapiedauer 1 Jahr

DFS: Vergleich der 3 Studien

POSITIVE

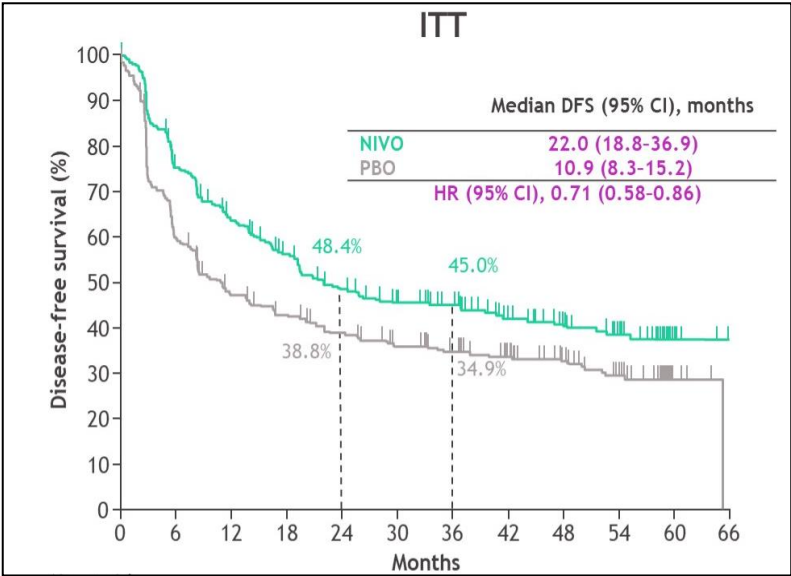
Invigor 010
(Atezolizumab)



HR 0.89 (95% CI 0.74 - 1.08)

Bellmunt et al. Lancet Oncol 2021

Checkmate 274
(Nivolumab)

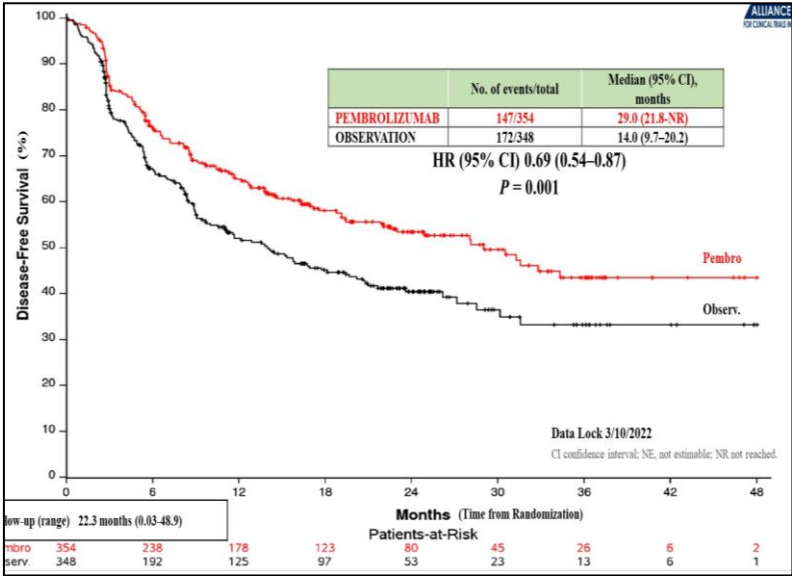


HR 0.71 (95% CI 0.58 - 0.86)

Galsky et al. NEJM 2021

POSITIVE

AMBASSADOR
(Pembrolizumab)



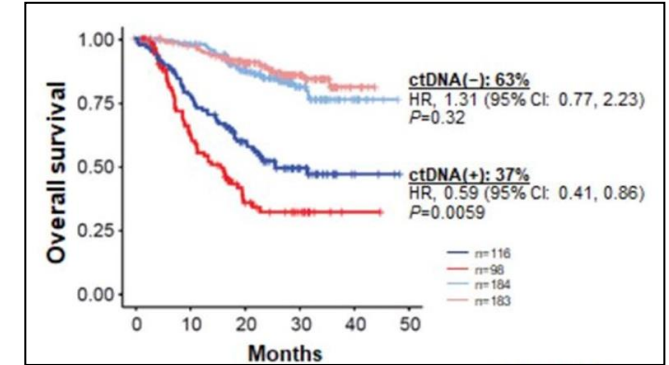
HR 0.69 (95% CI 0.54 - 0.87)

Apollo et al. ASCO GU/NEJM 2024

Besonderheiten der 3 Studien

- **Invigor 010:**

- Personalisierte ctDNA als prädiktiver Marker?
- Invigor 011 läuft: ctDNA basierte Randomisation



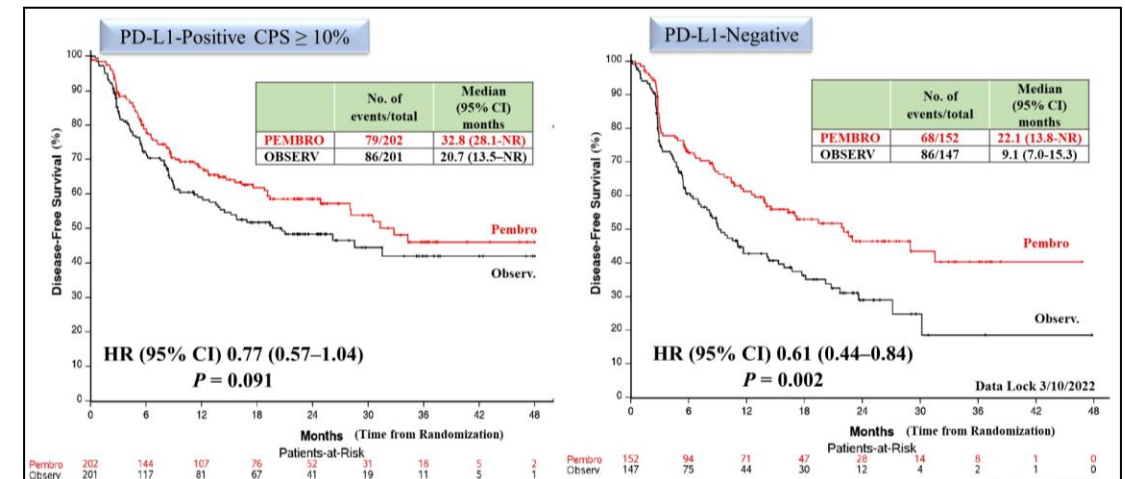
Powles et al Nature 2021

- **AMBASSADOR:**

- cooperative group (Alliance, NIH, NCI)
- Benefit für PD-L1 positiv und negativ
- OS als Co-primären Endpunkt

- **Checkmate 274:**

- Längstes Follow-up
- Nivolumab bei PD-L1 pos. EMA zugelassen



Apollo et al. ASCO GU 2024

Perioperative Therapie beim MIBC

NEOADJUVANT

Standard: cisplatin-basierte Chemo

2 RCT Studien:

- SWOG 8710 - NEJM 2003
- EORTC 308094 - JCO 2011

ABC Meta-Analyse: Eur Urol 2005

VESPER trial: ddMVAC (Lancet Oncol 2024)

Multiple Phase 2 Studien 2018-2023

**Lokale
Therapie**

**Neue
Optionen**

ADJUVANT

Chemotherapie kein Standard

ABC Meta-Analyse

Update: Eur Urol 2022

Immuntherapie Phase 3 Studien:

- Atezolizumab: Imvigor 010 - negativ
- Nivolumab: Checkmate 274 - **positiv**
- Pembrolizumab: Ambassador - **positiv**

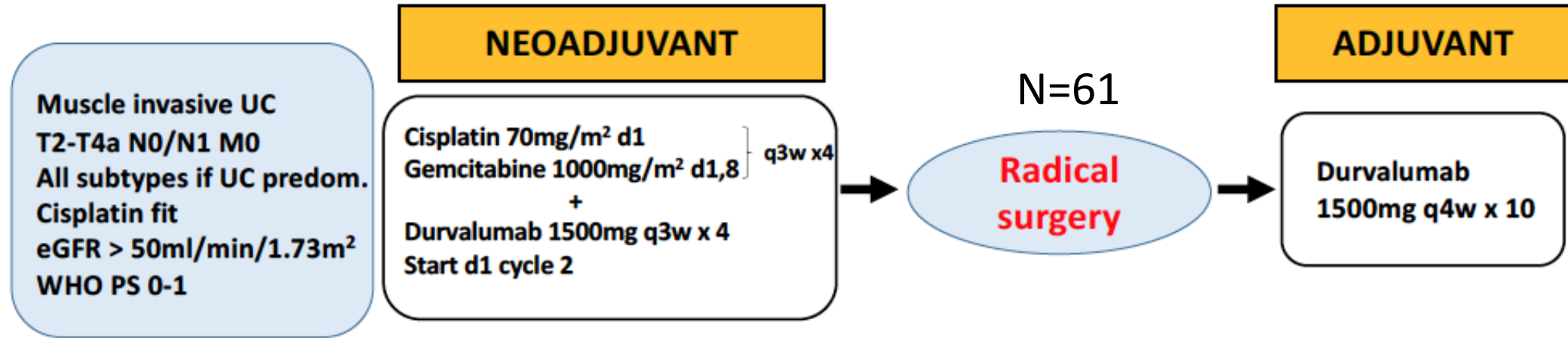
PERIOPERATIV

Laufende Phase 3 Studien:

- **Durvalumab + Cis/Gem (ESMO 2024)**
- Nivolumab + Cis/Gem
- Enfortumab + Pembro
- Enfortumab + Durva +/- Tremelimumab

SAKK 06/17: Phase 2 - perioperative Therapie

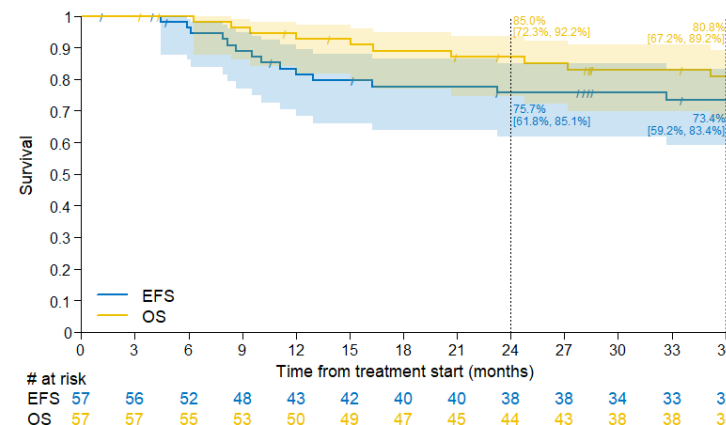
Primärer Endpunkt: Event free survival (EFS) nach 2 Jahren



Pathological response:

- pCR (ypT0N0): 34%
- <ypT2N0: 60%

EFS und OS:



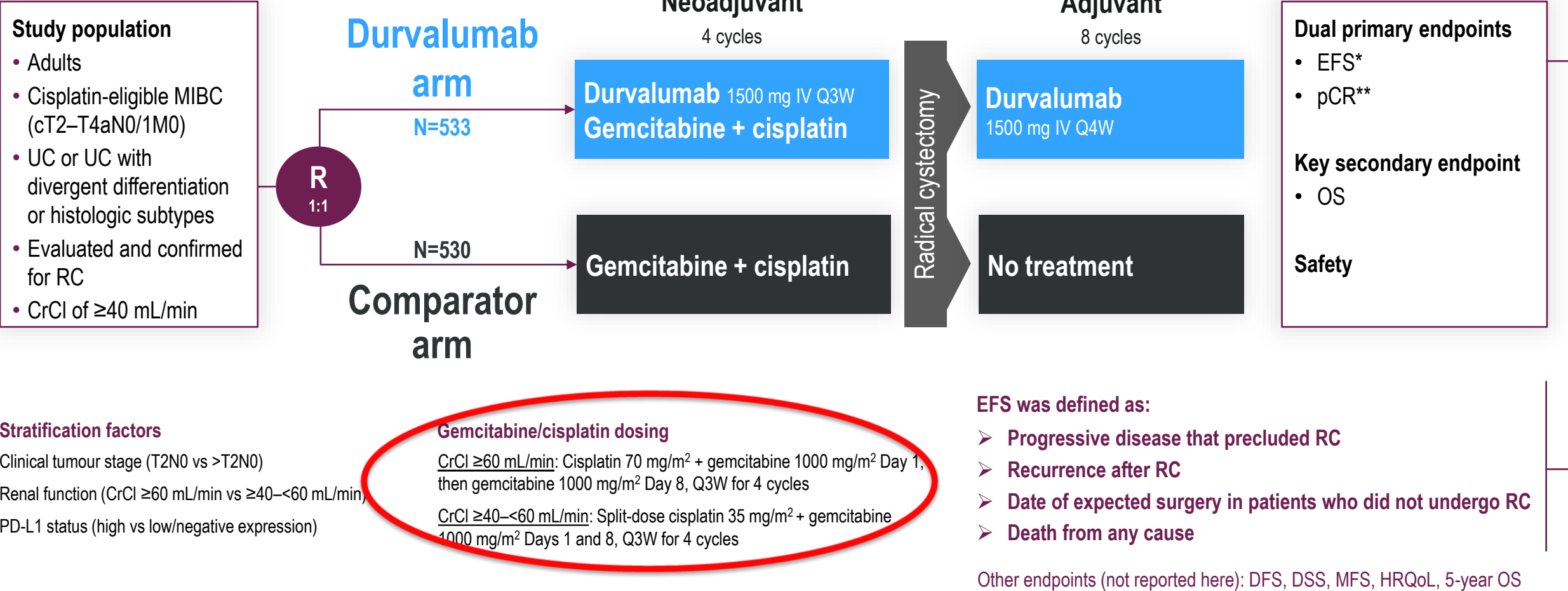
Event free survival:

Nach 2 Jahren: 76%
Nach 3 Jahren: 73%

Overall survival:

Nach 2 Jahren: 85%
Nach 3 Jahren: 81%

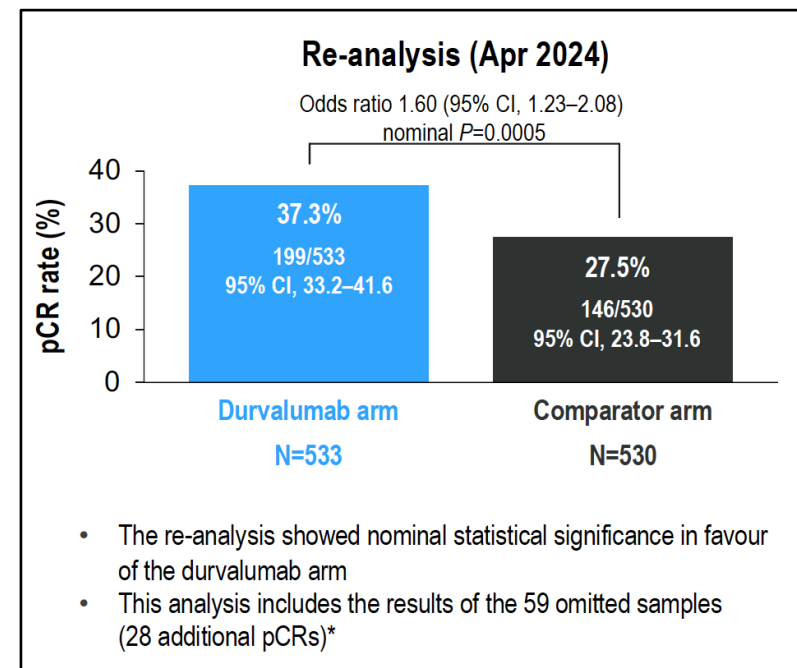
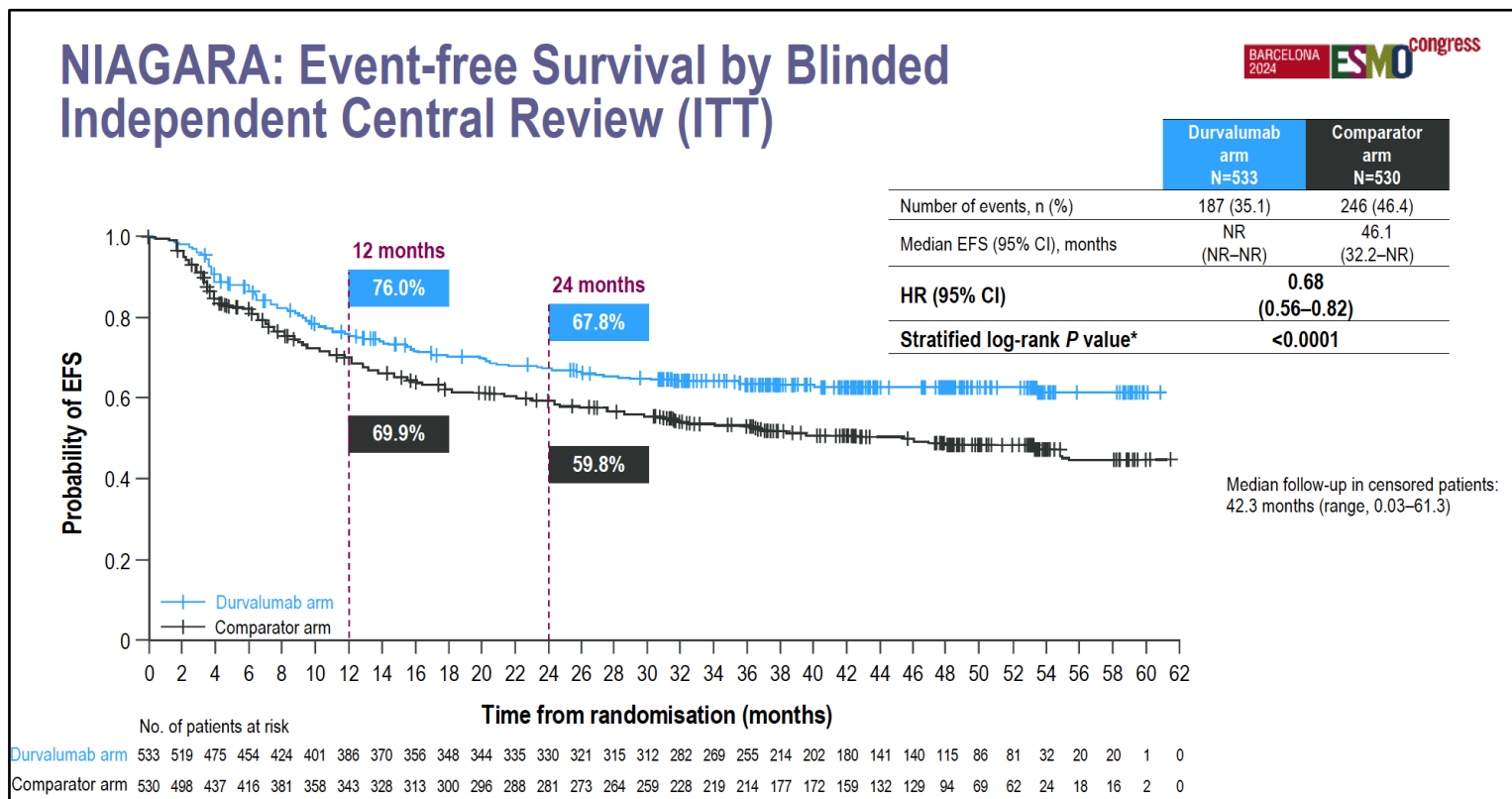
NIAGARA: Study Design



eGFR bis 40ml/min: Split-dose erlaubt!

Primäre Endpunkte: EFS und pCR

EFS auch signifikant wenn Patienten ohne Zystektomie zensiert werden



Median 65 Jahre

78% ECOG PS 0

81% eGFR >60ml/min

40% cT2

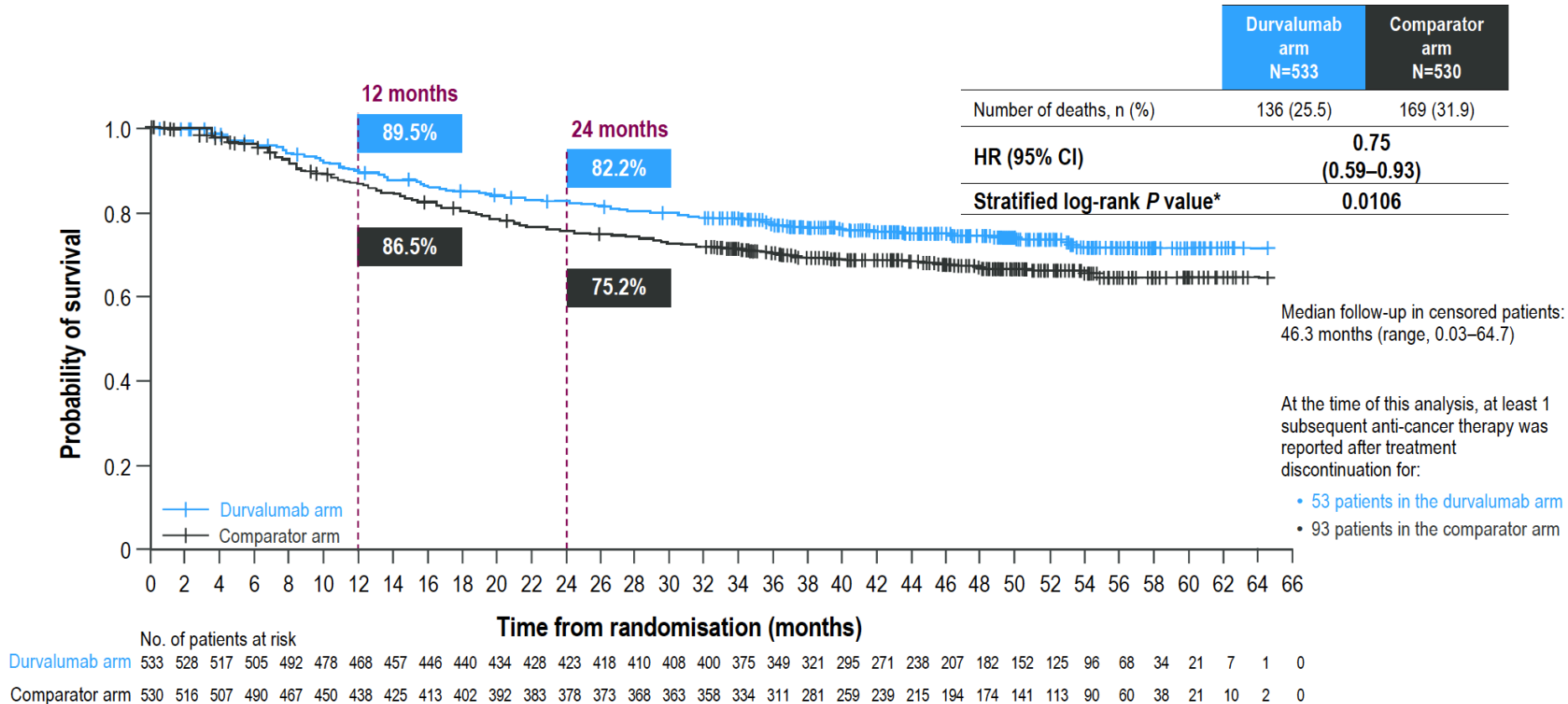
60% >cT2

5% cN1

Sekundärer Endpunkt: Overall survival

NIAGARA: Overall Survival (ITT)

BARCELONA 2024 ESMO congress



Detail: 63 Patienten im Durvalumab Arm und 84 Patienten im Vergleichsarm OHNE Zystektomie

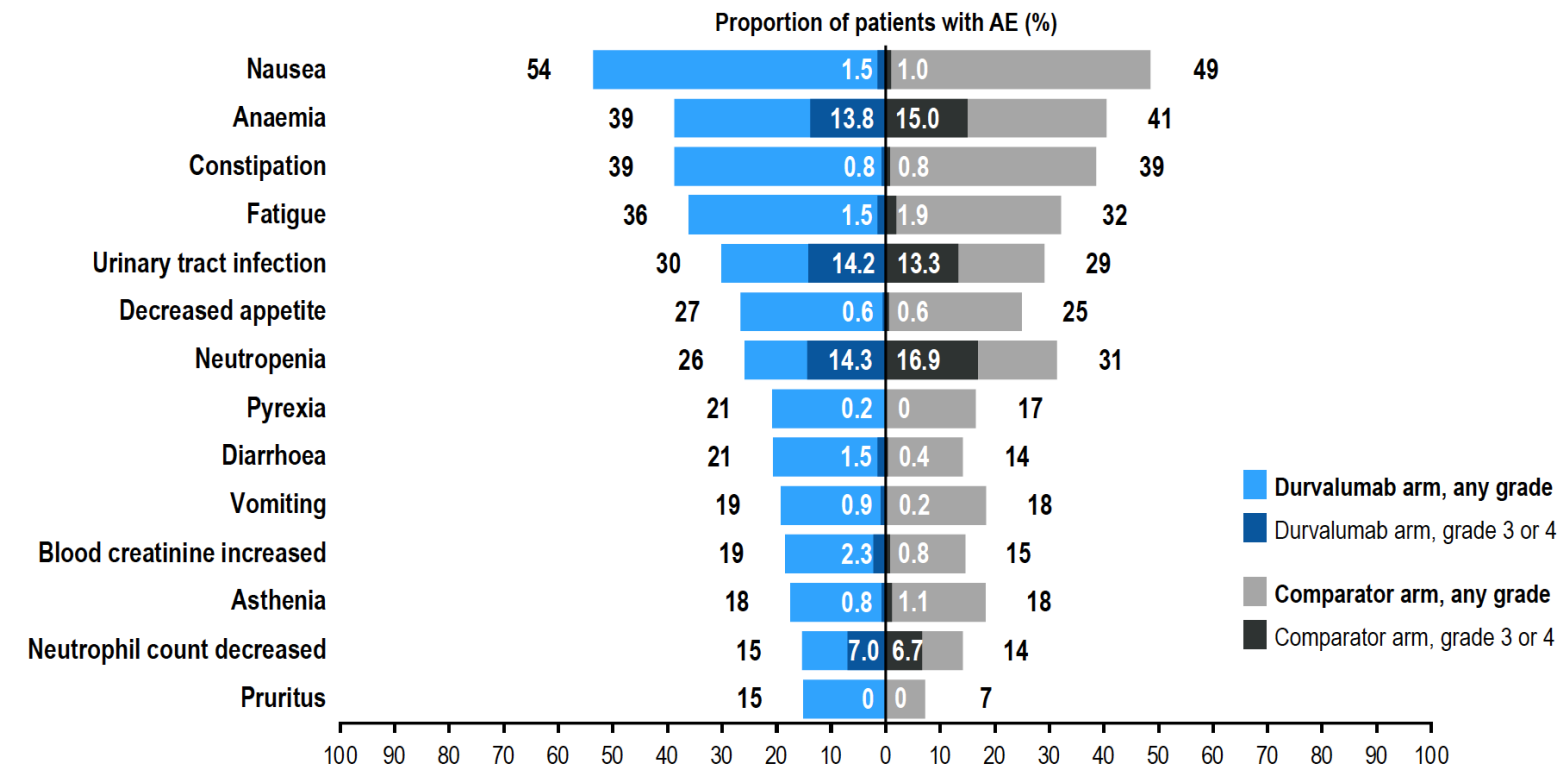
Subgruppen: weniger Benefit für cT2 und eGFR <60ml/min

Powles et al. ESMO 2024, LBA5/NEJM 2024

Sekundärer Endpunkt: Toxizität

NIAGARA: Most Frequently Reported AEs (Overall)

BARCELONA 2024 ESMO congress



Abbruch NAC:
14% vs 15%

Abbruch adj. Durvalumab:
9% vs NA

Keine Zystektomie wegen NW:
1% vs 1%

Verzögerung der Zystektomie:
2% vs 1%

Toxizität: primär Chemotherapie-assoziiert - mit oder ohne Durvalumab kein wesentlicher Unterschied

...Blick in die Zukunft

Weitere perioperative Studien

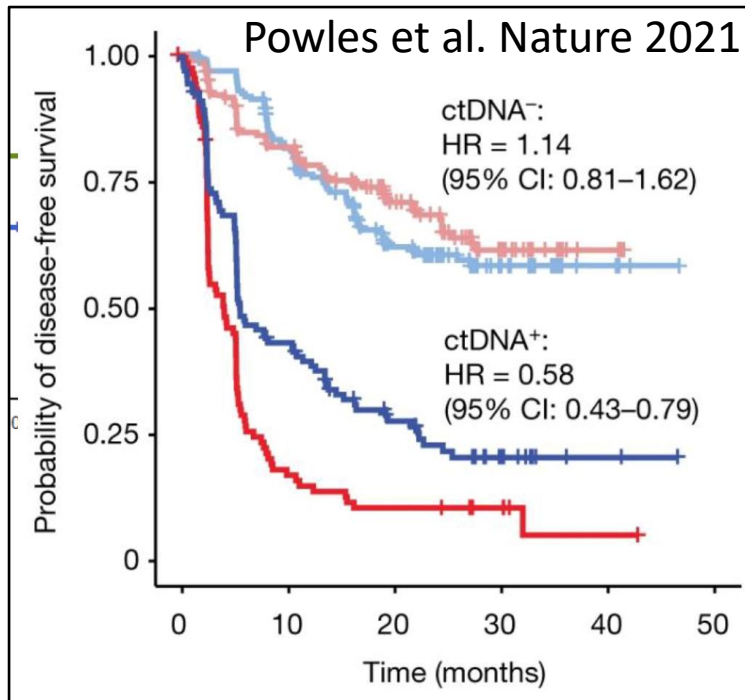
Cisplatin eligible

Trial name	Sponsor	Experimental arm	Control arm	Adjuvant ttr	1ry endpoints
ENERGYZE	BMS	GC + Nivolumab	Gem-Cis (GC)	Nivo	pCR and EFS
NIAGARA	Astra Zeneca	GC + Durvalumab	Gem-Cis	Durva	pCR and EFS
KN 866	MSD	GC + Pembrolizumab	GC + Placebo	Pembro/Placebo	pCR and EFS
EV 304	Seagen, MSD	Enfortumab (EV) + Pem	GC	EV-Pembro	pCR and EFS

Cisplatin ineligible

Trial	Sponsor	Experimental arm	Control arm	Adjuvant ttr	1ry endpoint
VOLGA	Astra Zeneca	EV + Durvalumab EV + Durva/Tremelimumab	Surgery only	Durva Durva/Treme	pCR and EFS
EV-303	Seagen,MSD	Pembro EV + Pembro	Surgery only	Pembro EV + Pembro	pCR and EFS

ctDNA als prädiktiver Marker?



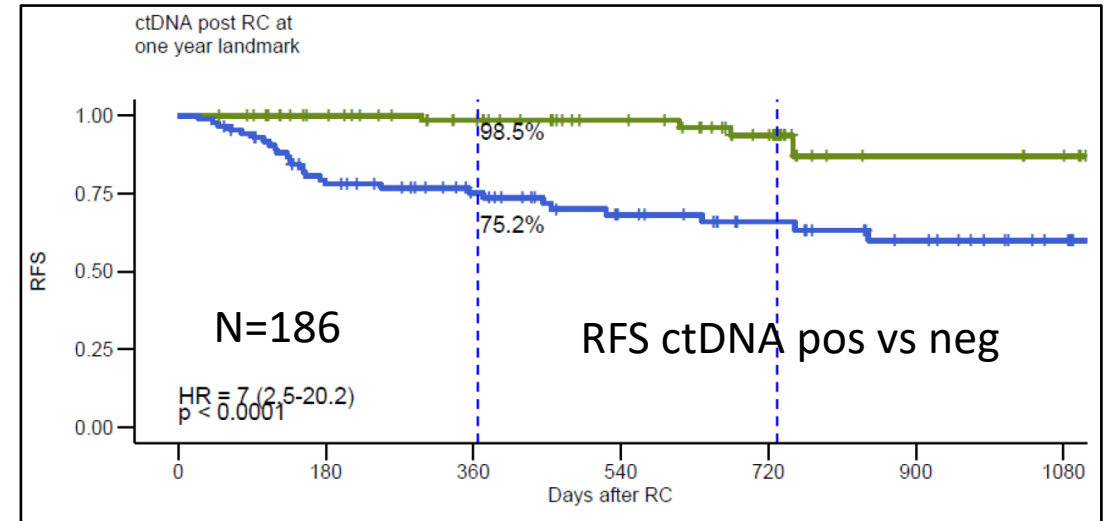
Invigor 010:

ctDNA: prognostisch

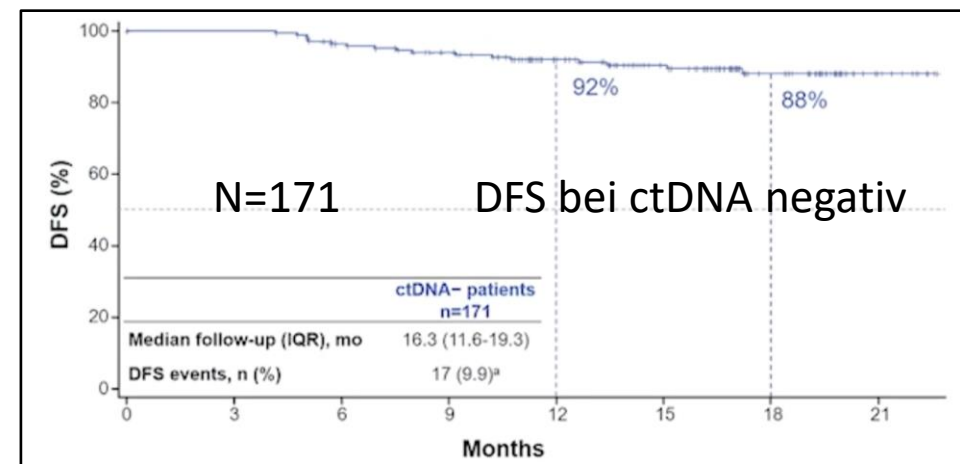
ctDNA: prädiktiv für Benefit von IO?

ctDNA genügend sensitiv?

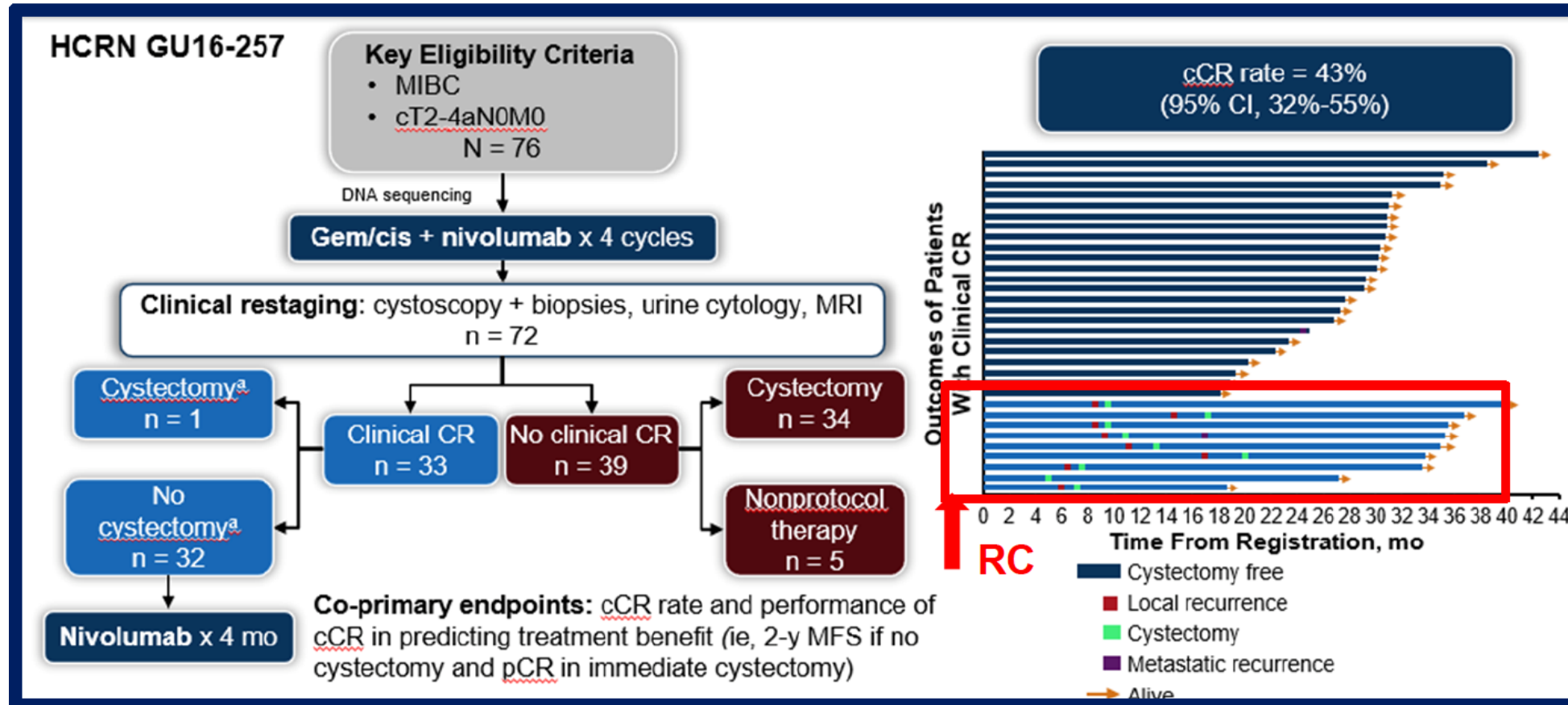
TOMBOLA: Bjerggaard Jensen et al. ESMO 2024



Invigor 011: Powles et al. EAU 2024



„Bladder sparing“: wird ein Wunsch Realität?



23 ohne Zystektomie
(30%)

N=76 Patienten
Induktion mit 4x Cis/Gem/Nivo
Bei cCR: 4x Nivo und Surveillance

Klinische CR (cCR):

- CT TAB
- MRI Blase
- Zystoskopie + Biopsie
- Urin-Zytologie

Merkmale: periop. Management bei MIBC

Grundsätzlich:

- **Systemtherapie ist STANDARD** für alle MIBC Patienten cT2 - cT4a
- Cisplatin-eligibel vs Cisplatin-ineligibel bleibt vorerst wichtig

Cisplatin-eligibel - 2 Optionen mit OS Vorteil:

- Neoadjuvant Cisplatin-basierte Chemo + adjuvant IO falls $\geq$ ypT2 oder ypN+
- Präop. Cis/Gem/Durvalumab und postop Durvalumab (NIAGARA)

Cisplatin-ineligibel - 1 Option mit OS Vorteil:

- Adjuvante Immuntherapie falls $\geq$ pT3 oder pN+ (EMA: „PD-L1 pos.“)