



ASCO 2020 : Localized Bladder Cancer

**Peri-operative immunotherapy
Immunotherapy in NMIBC**

Géraldine PIGNOT

Chirurgie Oncologique 2 – Institut Paoli-Calmettes

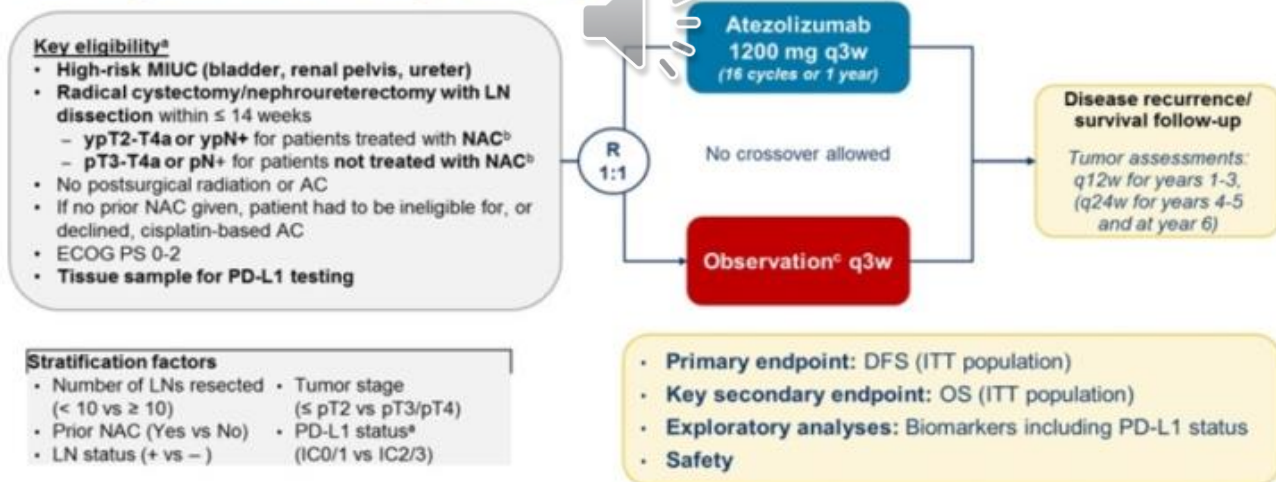
Imvigor 010 : atezolizumab en adjuvant

Essai de phase III randomisé : atezolizumab versus observation

En adjuvant à la cystectomie pour des TVIM à haut risque :
pT3-4a ou pN+ // ypT2-4a ou ypN+ si chimiothérapie néo-adjuvante

Objectif principal = DFS

IMvigor010 Study Design



AC, adjuvant chemotherapy; DFS, disease-free survival; ITT, intention to treat; LN, lymph node; MIUC, muscle-invasive UC. ^a Protocol amendments broadened eligibility to 'all-comers' (initially, only PD-L1-selected patients were enrolled [IC2/3: PD-L1 expression on tumor-infiltrating immune cells (IC) ≥ 5% of tumor area [VENTANA SP142 IHC assay]] and to patients with MIUC (initially, only patients with muscle-invasive bladder cancer were enrolled)). ^b Upper-tract UC staging: ypT2-4 or ypN+ (with NAC) and pT3-4 or pN+ (without NAC). ^c Alternating clinic visits and phone calls.

Imvigor 010 : atezolizumab en adjuvant

Caractéristiques patients
comparables entre les 2 bras

avec notamment 48/47% des patients qui avaient reçu une chimiothérapie néo-adjuvante



Baseline Characteristics

	Atezolizumab (N = 406)	Observation (N = 403)
Median age, years (range)	67 (31-86)	66 (22-88)
Male, n (%)	322 (79)	316 (78)
ECOG PS, n (%)		
0	248 (61)	259 (64)
1	142 (35)	130 (32)
2	16 (4)	14 (4)
Primary tumor site, n (%)		
Bladder	377 (93)	378 (94)
Upper tract (ureter, renal pelvis)	29 (7)	25 (6)
Prior neoadjuvant chemotherapy, n (%)^a	196 (48)	189 (47)
Pathologic tumor stage, n (%) ^b		
pT2N0	34 (8)	39 (10)
pT3N0	124 (31)	119 (30)
pT4N0	32 (8)	33 (8)
≥pT2-4 and pN+, n (%)^a	212 (52)	208 (52)
PD-L1 IHC status, n (%) ^c		
IC0	57 (14)	66 (16)
IC1	152 (37)	138 (34)
IC2	147 (36)	144 (36)
IC3	50 (12)	55 (14)

Imvigor 010 : atezolizumab en adjuvant

Safety Summary

Tolérance :
37% AE grade 3-4
(versus 20% observation)

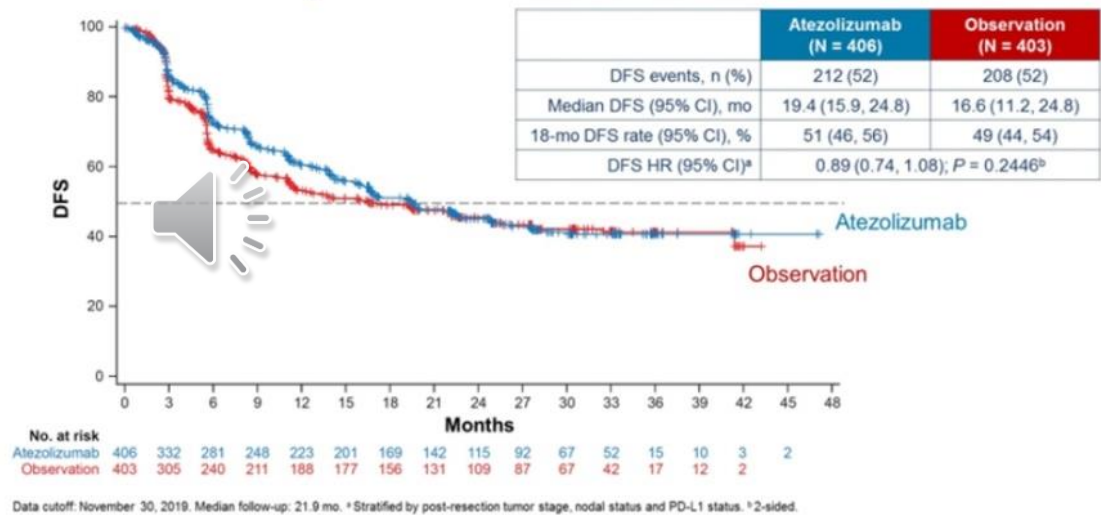
	Atezolizumab (n = 390)	Observation (n = 397)
AE, any cause	368 (94)	313 (79)
Treatment-related AE^a	276 (71)	—
Grade 3-4 AE, any cause	145 (37)	80 (20)
Treatment-related Grade 3-4 AEs	63 (16)	—
Grade 5 AE	7 (2)	8 (2)
Treatment-related Grade 5 AE	1 (< 1)^b	—
Serious AE ^c	122 (31)	71 (18)
Treatment-related serious AE	41 (11)	—
AE leading to discontinuation of atezolizumab	61 (16)	—
AE leading to dose interruption of atezolizumab	127 (33)	—

Imvigor 010 : atezolizumab en adjuvant

Pas de bénéfice en DFS (ni en OS)

- ▣ Même chez les patients PD-L1+
- ▣ Quel que soit le stade
- ▣ Que les patients aient reçu ou non une chimiothérapie néo-adjuvante

DFS in ITT Population

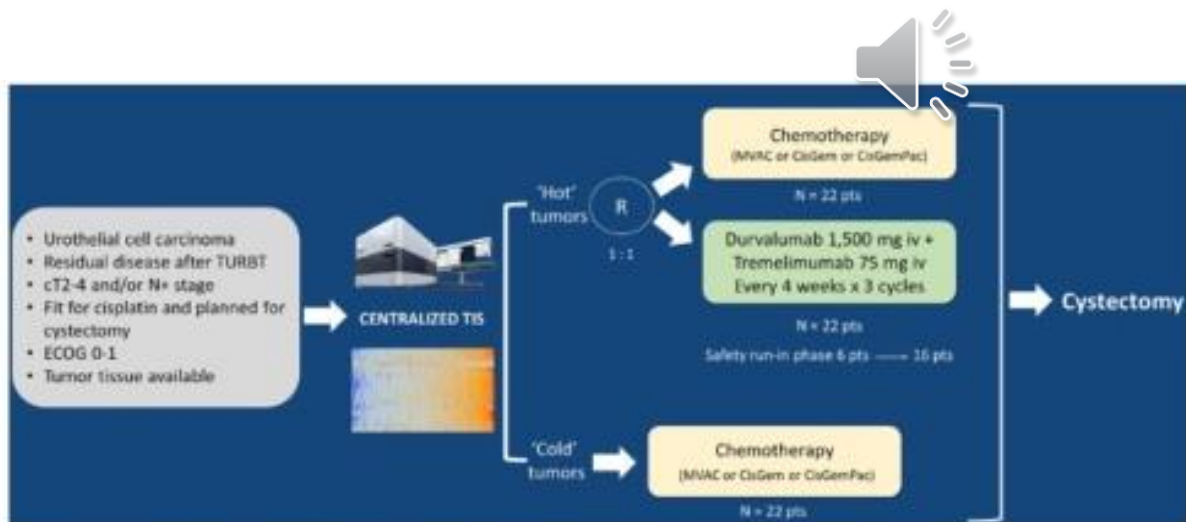


DONC : Premier essai adjuvant négatif

- ▣ Pas de bénéfice de l'atezolizumab en adjuvant après cystectomie (+/- chimiothérapie néo-adjuvante)
- ▣ Attente des résultats des autres essais en cours en adjuvant (AMBASSADOR (pembrolizumab), Checkmate 274 (nivolumab))

Essai DUTRENEO (néo-adjuvant)

- Essai de phase II randomisé, patients « fit » pour la chimiothérapie
- Premier essai basé sur une signature moléculaire :
 - ➡ Intérêt des biomarqueurs pour guider le choix entre IO vs CT en néo-adjuvant ?
- TIS (IFN γ) = tumor immune score = score d'inflammation tumorale, permettant de définir des tumeurs « **HOT** » ou « **COLD** » sur le plan inflammatoire



- Choix de traitement selon la signature moléculaire :
 - COLD = CT
 - HOT = randomisation CT vs combo IO-IO (durvalumab + tremelimumab – 3 cycles)
- Objectif principal : pCR

Essai DUTRENEO (néo-adjuvant)

Stades plus avancés dans le groupe HOT

pT0 = 69% dans le groupe « COLD » traité par CT

pT0 = 35% sous IO pour le groupe « HOT »

	COLD-CNA N=16	HOT-CNA N=22	HOT-Durva/Treme N=23
pCR	11 (69%)	8 (22%)	8 (35%)
Downstaging	12 (75%)	13 (59%)	13 (57%)
Progression	0	2 (9%)	1 (4%)
pCR selon PD-L1			
- High	50%	60%	57%
- Low	90%	60%	14%

DONC : essai négatif voire décevant :

- ▣ La chimiothérapie néo-adjuvante reste le standard
- ▣ Les patients non sensibles à la CT sont peut être également ceux qui ne répondent pas à l'IO
- ▣ D'autres biomarqueurs doivent être identifiés pour guider le choix du traitement

Autres essais en néo-adjuvant

Essai de phase II GU14-188

Combinaison IO + CT = **Pembro + Gemcitabine**

Patients « unfit » aux sels de platine

Résultats : **pT0 = 45%**



DONC : un peu décevant car :

- ▣ Idem pT0 avec pembrolizumab en monothérapie dans l'étude PURE-01
- ▣ Toxicités cumulées

TVNIM : SWOG 1605 (atezolizumab)

TVNIM réfractaires au BCG

Atezolizumab toutes les 3 semaines, pdt 1 an

Résultats de la cohorte Cis (avec ou sans tumeur papillaire) (n=75)

- CR à 3 mois = 41,1% (idem pembrolizumab dans KEYNOTE-057)
- **CR à 6 mois** (objectif primaire) = **26%** (H0=30%)

AE = 83% (dont 12,3% grade 3-5) (1 décès en rapport, myasthénie détresse respi)

TVNIM : Keynote-057 (pembrolizumab)

TVNIM réfractaires au BCG

Pembrolizumab toutes les 3 semaines, pdt 2 ans

Résultats de la cohorte Cis (avec ou sans tumeur papillaire) (n=102)

Résultats actualisés après suivi médian = 28,4 mois

- CR à 3 mois = 40,6%
- Parmi les patients en CR : 46,2% sans récurrence à 12 mois (RFS <20% à 1 an)
- Pas de progression vers TVIM mais...
- 37,5% des patients opérés d'une cystectomie, avec 8,3% de TVIM sur pièce
- 28,1% ont eu des traitements endo-vésicaux ultérieurs (BCG, MMC, Gem)

AE = 65,7% (dont 12,7% grade 3-4) (pas de grade 5)

TVNIM et immunothérapie systémique

DONC : premiers essais d'immunothérapie chez les réfractaires au BCG décevants car :

- ▣ Plus des 3/4 des patients récidivent à 1 an
- ▣ Toxicités non négligeables pour des patients asymptomatiques
- ▣ Traitements endo-vésicaux en cours d'évaluation (thermo-chimiothérapie, interféron recombinant) avec des résultats de l'ordre de 40-50% de RFS à 1 an.



- ▣ Immunothérapie systémique probablement plus intéressante à des stades plus précoces, en association au BCG :
 - ▣ **Essai ALBAN = GETUG-AFU 37**
 - ▣ Essai de phase III randomisé
 - ▣ TVNIM à haut risque chez des patients BCG-naïfs
 - ▣ BCG seul (avec traitement d'entretien d'1 an) versus BCG + atezolizumab (1 an)

