

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/current-and-emerging-roles-of-immunotherapy-and-adcs-for-patients-with-non-muscle-invasive-and-muscle-invasive-bladder-cancer/14553/>

Released: 12/22/2022

Valid until: 12/22/2023

Time needed to complete: 30 minutes

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Current and Emerging Roles of Immunotherapy and ADCs for Patients with Non-Muscle-Invasive and Muscle-Invasive Bladder Cancer

主持人：

欢迎收听 ReachMD CME。这项名为“免疫疗法和 ADC 在非肌层浸润性和肌层浸润性膀胱癌患者中的当前和新兴作用”的活动由 Prova Education 举办。

在活动开始之前，请务必回顾机构与商业支持披露声明以及学习目标。

【第 1 章】

Parikh 博士：

免疫疗法和抗体药物偶联物改变了转移性尿路上皮癌的治疗方式。我们应如何最好地利用这些治疗方案来改善晚期尿路上皮癌患者的预后？

这是 ReachMD 的 CME，我 Mamta Parikh，今天与我在一起发表演讲的是 Daniel Petrylak 博士。

Petrylak 博士：

下午好。

Parikh 博士：

您好。让我们开始吧。Petrylak 博士，为了给这一章的课程做准备，您能否告诉我们关于抗体药物偶联物（简称为 ADC）在此种背景下的当前和新兴作用？

Petrylak 博士：

以下两种 ADC 已被 FDA 批准用于治疗转移性尿路上皮癌：恩诺单抗和戈沙妥珠单抗。我想回顾一下促进这些药物获批用于治疗尿路上皮癌不同临床情况的数据。首先，从 EV-201 试验开始，该试验有 2 个不同队列。队列 1 包括先前接受过免疫治疗和转移性疾病化疗的患者。在 28 天周期的第 1、8 和 15 天给予 1.25 mg/kg 恩诺单抗。然后对患者进行治疗，直至出现毒性或进展。EV-201 试验的客观缓解率为 44%，该试验结果加快了在该组患者中使用恩诺单抗的批准速度。EV-301 试验证实了恩诺单抗对该组患者具有有效作用的观察结果，在该试验中，患者被随机分配至接受恩诺单抗以及经销商选择的化疗（包括在美国使用的紫杉烷类药物或在欧洲使用的长春氟宁）。这些患者的生存益处得到了证实，因此恩诺单抗获得完全批准。EV-201 试验的第二个队列是先前接受过检查点治疗但不符合接受铂类治疗条件的患者。在该组患者中，按照相同方案给予恩诺单抗。观察到的客观缓解率为 52%，因此该结果也促进了对这一特定患者队列的用药批准。

戈沙妥珠单抗也被 FDA 批准用于在铂类治疗或基于抗 PD-L1 治疗后出现进展的转移性尿路上皮癌患者。在第 1 天和第 8 天给予 10 mg/kg 戈沙妥珠单抗。在设计上与 EV 201 研究非常相似的 TROPHY U-01 试验中，结果发现缓解率约为 30%，而戈沙妥珠单抗副作用包括腹泻和中性粒细胞减少。

因此，我认为检查点疗法和 ADC 研究中最令人兴奋的领域之一是检查点与 ADC 的结合使用。EV-103 试验数据已公布，包括现已在 JCO 发表的队列 A 数据和今年在 ESMO 会议上公布的队列 K 数据。在这些队列中，恩诺单抗与派姆单抗联合用药，但使用了不同方案。在第 1 天和第 8 天给予 1.25 mg/kg 恩诺单抗，在给定周期的第 1 天给予 200 mg 派姆单抗。我认为这些数据非常令人兴奋。当我们观察队列 A 的数据时，93% 的患者肿瘤缩小，而 73% 的患者有明确的客观缓解率，并且这与 PD-L1 状态无关。真正令人兴奋的是中位

生存期，当然，这是 1 期/2 期数据。据报道，中位生存期为 26.1 个月，总中位随访时间为 25 个月。这确实与我们在不符合接受铂类或顺铂治疗条件以及符合接受铂类治疗条件的患者中观察到的任何联合用药结果有显著不同。

队列 K 旨在证实先前的观察结果，包括使用恩诺单抗作为单一药物，以及恩诺单抗与派姆单抗联合用药。这是一项非比较性试验，对不符合接受顺铂治疗条件的两组不同患者进行了研究。缓解率令人印象深刻。EV 单药治疗的缓解率为 45%，而 EV 和派姆单抗的缓解率则为 64%。同样，在 PD-L1 状态方面也观察到了相同模式，并且总体缓解率与 PD-L1 无关。在缓解率持续时间方面，中位数尚未达到，65% 的反应者在 12 个月时仍有缓解，就总生存期和无进展生存期而言，数据尚未验证。但问题当然是，结果是否与我们在队列 A 中观察到的相似？最重要的是，有一项随机试验——EV-302，该试验将符合接受顺铂治疗和不符合接受顺铂治疗条件的患者随机分配至接受恩诺单抗联合派姆单抗或标准护理化疗。因此，该试验有望给出关于这种联合用药的生存率是否优于标准护理化疗的答案。

Parikh 博士：

好的，很好。现在让我来谈谈一些患者因素以及这些 ADC 所带来的不良事件的治疗策略。Petrylak 博士，您刚才提到的每种 ADC 都有特殊的考虑因素。对于恩诺单抗，我们确实观察到用药后会出现周围神经病变、高血糖症和皮肤毒性增加，因此我们确实需要对有糖尿病病史或有潜在周围神经病变的患者进行特别护理。并且在某些情况下，由于该毒性，需要减少或中断剂量。

戈沙妥珠单抗具有不同的安全特性，而我们看到的戈沙妥珠单抗所引发的不良事件涉及胃肠道毒性，包括腹泻和中性粒细胞减少或发热性中性粒细胞减少，因此，我们确实需要考虑为中性粒细胞减少患者给予 G-CSF 支持，并考虑为腹泻或胃肠道毒性患者给予支持性抗动力药。同样，有时需要减少或中断剂量。因此，我认为这些是非常有前景的抗体药物偶联物。如 Petrylak 博士所提及，这些抗体药物偶联物获批用于治疗转移性尿路上皮癌，而且还有许多有前景的联合用药正在研究中。

在第 2 章中，我们将继续讨论如何确定哪种免疫肿瘤药物适合您治疗的患者。请继续关注。

【第 2 章】

Parikh 博士：

好的，欢迎回来。我们刚刚讨论了用于治疗尿路上皮癌的获批抗体药物偶联物，现在我们将深入探讨转移性疾病的治疗选择。

Petrylak 博士，您能否讨论一下我们需要采取那些步骤来为转移性膀胱癌患者确定正确的药物？

Petrylak 博士：

基本有 3 种临床情况，我们会考虑对转移性尿路上皮癌使用检查点抑制剂。我想讨论的第一种情况是不符合接受顺铂类化疗条件的患者。可能包括肌酐清除率低于 60、周围神经病变、听力损失患者以及可能无法耐受顺铂类化疗所必需的水合作用的患者。在这种特殊情况下，有两种药物被 FDA 批准用于 PD-L1 阳性患者。包括阿替利珠单抗和派姆单抗。

在第二种临床情况下，检查点疗法获批准用于治疗对一线化疗有反应的患者。对于患有转移性疾病的患者，已将化疗作为其一线治疗，包括卡铂-吉西他滨、顺铂-吉西他滨和 MVAC-甲氨蝶呤、长春碱、阿霉素和顺铂。这组患者对阿维鲁单抗有反应（定义为病情稳定、部分缓解或完全缓解），阿维鲁单抗被 FDA 批准用作维持治疗。研究表明，在有反应的患者中，接受阿维鲁单抗联合最佳支持治疗的患者比单独接受最佳支持治疗的患者有生存益处。

第三组患者是 FDA 批准检查点抑制剂使用人群，即接受化疗并在化疗中取得进展的患者。在这种情况下，有 3 种 FDA 批准药物可供使用：纳武单抗、阿维鲁单抗以及派姆单抗。派姆单抗是唯一有 1 级证据支持批准，而且与二线标准护理化疗相比，最初接受转移性疾病化疗的患者的生存益处得到了证实。

因此，我经常会被一线患者和不符合接受顺铂治疗条件的患者问及关于转移性尿路上皮癌治疗顺序的问题。对于 PD-L1 阳性患者，我们应该给予卡铂和吉西他滨，然后对有反应的患者进行维持治疗，还是应该先进行检查点治疗，然后再进行其他形式的治疗？嗯，PD-L1 阳性显然是决定首先进行哪些治疗的一个因素，但我也喜欢评估患者的疾病进展进程。如果患者有内脏疾病，或需要迅速控制的疾病，无论 PD-L1 状态如何，我通常会先进行化疗，以使疾病得到控制；如果这些患者有反应，然后在进行检查点治疗作为维持治疗。当然，如果这些患者出现疾病进展，可进行检查点抑制剂治疗作为二线护理。有两种方法来处理不符合接受顺铂治疗条件的患者，我喜欢用疾病侵袭性或疾病发展速度作为选择治疗方法的指标。

Parikh 博士：

这些都是 Petrylak 博士刚刚提到的有趣的要点。有趣的是，在考虑采用免疫检查点抑制剂治疗时，不符合接受顺铂治疗条件的患者最相关的考虑因素是 PD-L1 状态。但如 Petrylak 博士所提到，疾病负担也是考虑患者应接受的首次治疗的重要考虑因素。

我们将在第 3 章讨论肌层浸润性膀胱癌的辅助和新辅助治疗现状及其对转移性疾病的影响。请继续关注。

【第 3 章】

Parikh 博士：

欢迎回来。在讨论完转移性膀胱癌的治疗选择后，我们将转换话题，谈谈局部疾病患者的辅助和新辅助治疗。我将从讨论膀胱癌辅助免疫治疗临床实践指南开始。

上述临床实践指南基于 Checkmate 274 研究的结果，该研究在接受膀胱切除术或肾输尿管切除术患者中评价了在辅助治疗中给予 1 年的纳武单抗与安慰剂的疗效比较。如果未进行新辅助化疗，则认为患有 pT3 或以上疾病或淋巴结阳性疾病的患者符合接受纳武单抗条件，或如果患者接受了新辅助顺铂化疗，则考虑将病理分期为 T2 或以上或其膀胱切除术标本显示有淋巴结阳性疾病的患者纳入研究。该研究显示，在意向治疗人群中，纳武单抗比安慰剂具有明显的无病生存期益处。Petrylak 博士，您能否讨论一下我们即将采用的新兴新辅助治疗和辅助免疫疗法策略？

Petrylak 博士：

嗯，我认为现在在新辅助和辅助治疗环境中出现了一些非常非常有趣的策略。我的想法是，在这些疾病治疗中，应最先采用检查点疗法和一些靶向疗法。

因此，有一些试验正在研究恩诺单抗联合派姆单抗作为新辅助治疗。还有一些试验正在研究化疗联合检查点疗法作为新辅助治疗。当然，新辅助治疗的一个问题是，约 30% 的患者不符合接受顺铂治疗条件，并且这些患者在未接受新辅助化疗的情况下继续进行膀胱切除术。实际上，我们在今年年初举行的 ASCO GU 会议上提交了一些数据，这些数据是关于将恩诺单抗作为单一药物用于不符合铂类或顺铂治疗条件的患者。我们发现，这些患者的完全缓解率约为 36%，这与我们在顺铂新辅助治疗方案中看到的结果相似。因此，要开始提前采用所有这些治疗和联合用药，当然，以后可能会出现两难的情况，如果这些患者复发，应对这些患者采取哪些治疗方法，是否应重复检查点治疗？是否应重复使用一些在新辅助治疗中用过的药物？我认为未来会进行一些非常有趣的临床试验。

因此，我认为非常有趣的是，我们应提前使用这些药物，不仅是在新辅助治疗，而且还应在辅助治疗和维持治疗中使用。

EV-103 中的一个队列研究了在不符合顺铂治疗条件的患者中应用新辅助治疗。并且给予了不同剂量的恩诺单抗。在 21 天周期的第 1 天和第 8 天，给予 1.25 mg/kg 恩诺单抗，这与转移性疾病的批准适应症略有不同。但尽管如此，在膀胱切除术之前，已给予该剂量药物 3 个周期。我们发现，36% 的患者有完全缓解率。这与我们在顺铂化疗中观察到的结果相当。现在有一些试验正在研究在新辅助治疗中应用恩诺单抗联合派姆单抗，并随机接受标准护理化疗。

因此，问题当然是我们如何治疗神经病变？这就是为何我们有一个良好的概念会如此重要：如果患者出现神经病变，我们应尽早停药，或至少减少剂量或保持剂量，因为我们正在研究这些特定患者的长期情况，这与患有转移性疾病的患者略有不同。

现在有一些试验也在研究向维护治疗的检查点添加其他药物。

其中一个合作小组正在研究阿维鲁单抗联合卡博替尼，并将其与单独使用阿维鲁单抗作为维持治疗进行比较，以确定在这种临床情况下增加更多药物治疗是否会提高总生存期。请记住，在这组患者中，单独使用阿维鲁单抗的中位生存期约为 27 个月。另一项试验正在研究戈沙妥珠单抗联合顺铂作为转移性疾病患者的基础治疗，然后对有反应的患者给予检查点治疗联合戈沙妥珠单抗作为维持治疗。

我们提前采用了这些检查点治疗以及一些靶向药物，我认为这至少能够让我们在未来去考虑不同的临床问题。我们如何以最佳方式将这些药物排列？如果这些患者在治疗一年后复发，我们是否会重复使用在新辅助和辅助治疗中使用过的药物？我认为未来会进行很多关于检查点重新应用、早期给予这些药物所产生的毒性以及这将对肌肉浸润性膀胱癌和转移性疾病的整体情况产生哪些影响的有趣临床试验。

Parikh 博士：

因此，我认为我们能够从 Petrylak 博士演讲中得知，这个领域非常活跃，而且情况正在发生变化，在新辅助治疗、转移性疾病的维持治疗和辅助治疗中出现了许多新的联合用药。因此，在未来几年，我们将会有很多事情要做。

在第 4 章中，我们将讨论膀胱癌检测和治理中的区域性问题。请继续关注。

【第 4 章】

Parikh 博士：

欢迎回来。在讨论完肌层浸润性膀胱癌的辅助和新辅助治疗后，现在让我们转向检测和治理的区域考虑因素。

Petrylak 博士，无论是在美国国内还是国外，临床医生在实施膀胱癌治疗时都会面临哪些区域性挑战？

Petrylak 博士：

我的意思是，我认为有几个不同的因素会影响患者的整体护理。我认为在美国最重要的是多学科综合治疗。例如，在新辅助治疗中，尽管有积极数据，但接受新辅助化疗或围手术期化疗的患者数量却异常低，在某些研究中，这一比例低至 20%。我认为，这个数字正在增加，而且我认为我们需要确保泌尿科医生和肿瘤科医生意识到新辅助治疗可提高生存期，并且可以安全地应用于患者。当然，我认为值得注意的是另一个患者组，即不符合接受顺铂治疗条件的患者。过去，这些患者直接进行膀胱切除术，现在我们对这些患者进行了检查点和联合治疗的临床试验，而且重要的是泌尿科医生了解患者情况并将这些患者转介至肿瘤科。例如，在西南肿瘤组，我们现在正在研究一项在不符合接受铂类治疗条件患者中应用检查点疗法联合卡铂和吉西他滨治疗的试验。这是一项随机研究，但这项研究确实需要进行，以帮助确定对该组患者进行早期化疗是否会提高生存期。

我认为在美国的另一个重要因素是确保这些患者接受生物标志物检测，尤其是 FGF。如我们所知，约 10% 的患者表达 FGF，而且目前有 FDA 批准用于转移性尿路上皮癌患者（包括不符合接受铂类治疗条件的患者和既往接受化疗的患者）的靶向 FGF 的药物，如厄达替

尼。

因此，我认为沟通是关键。 综合治疗是确保患者得到最佳护理的关键。 现在，我们来讨论在美国以外的问题之一，当然就是药物的可获得性和可用性。 并非所有这些药物都在不同的地理区域获得批准，因此我鼓励这些国家的患者向他们的医生咨询可能对这种特殊情况的患者有益的临床试验，或至少让他们获得一些较新的药物。

因此，我认为我们在尿路上皮癌的治疗方面已经取得了很大的进展。 回想 2013 年，二线治疗中确实没有经 FDA 批准的药物，然后在 2016 年和 2017 年左右，我们开始看到有检查点治疗药物获得批准，然后是最近的恩诺单抗、戈沙妥珠单抗和厄达替尼。 因此，我们可以为患者提供更多的治疗方法。 我们看到了恩诺单抗在治疗内脏疾病中的缓解率和长期缓解率，这些效果是我以前从未见过的。 因此，临床试验和交流对照顾患者而言非常关键和重要。

Parikh 博士：

是的，在过去几年，膀胱癌治疗领域的发展令人十分着迷。 如您所提到，多学科方法在治疗局部疾病和晚期疾病患者时至关重要，而且参与临床试验对患者来说也可能至关重要，尤其是美国以外的患者。

Petrylak 博士：

我们也不要忘记放射肿瘤学家的重要作用，因为他们正在研究通过放射疗法、化疗和免疫疗法来实现膀胱保留技术。 一些国家临床试验正在进行中，这些试验旨在研究免疫疗法在这些患者中的正确使用顺序和作用等问题。 因此，我认为有一个好的医生团队在您身后帮助照顾您是件非常重要的事。

Parikh 博士：

当然。 但这并不意味着放射肿瘤学家的角色受到冷落。

遗憾的是，我们今天的时间就到这里了，感谢大家的收听，感谢 Petrylak 博士，感谢您的参与，感谢您的精彩见解。很高兴今天能与您进行对话。

Petrylak 博士：

谢谢，这是我的荣幸。

主持人：

您收听到的是 ReachMD CME。 本次活动由 Prova Education 举办。

要获得免费的 CME 学分或下载本次活动内容，请前往 ReachMD.com/Prova。感谢您的收听。