Therapie des primär metastasierten NCC

Dr. med. Stefanie Zschäbitz

09.03.2023

NCT
NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik-Heidelberg
Deutsche Krebshilfe

Interessenskonflikte

Advisory Board / Honoraria:

Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eisai, EUSA, Ipsen, Janssen, Merck, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi Aventis

Forschungsförderung:

Eisai

Reisekosten/ Kongressgebühren:

Amgen, AstraZeneca, Ipsen, Janssen, Merck, MSD, Pfizer

NCT

Diagnostik und Therapieoptionen

Basisdiagnostik

Labor: einschließlich LDH, CRP, Diff.-BB, Calcium, Albumin zur Bestimmung des IMDC-Scores

CT-Thorax und CT-Abdomen/Becken

Ergänzend MRT Abdomen bei Tumorthrombus V. renalis/ V. cava inf.
ab Level III/IV:
- GK-Szinti
- cCT/cMRT
- Kardio-Konsil incl. TEE

Knochenszintigraphie[1]

CT/MR-Schädel [2]

Ggf. humangenetische Abklärung

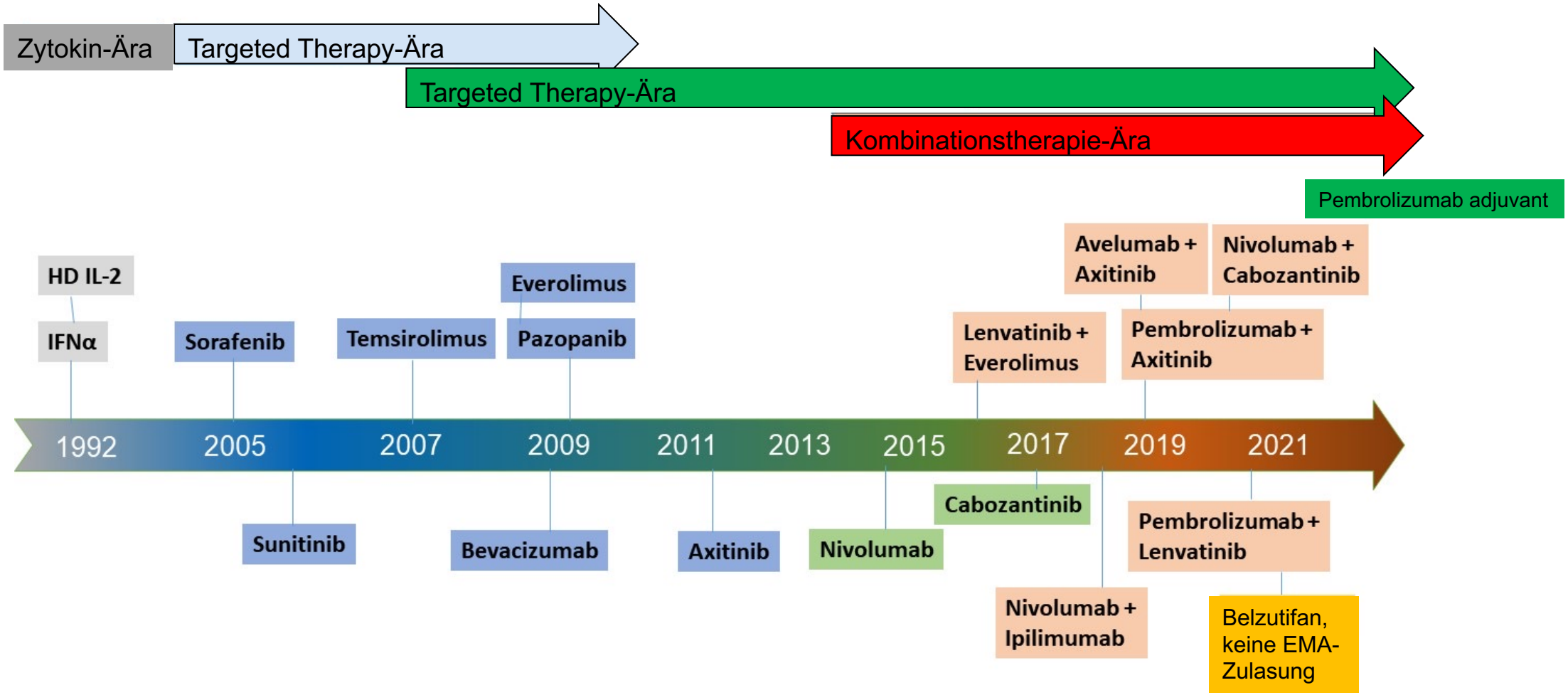
Stadienadaptierte Primärtherapie

- Synchrone Fernmetastasierung
  - Tumorfreiheit erreichbar
    - Wenn möglich organerhaltende Nierentumorresektion alternativ Tumornephrektomie in Kombination mit Metastasenchirurgie + ggf. alternative Lokaltherapie, Indikation zur Adjuvanz (Pembrolizumab für 1 Jahr) Vs. systemische Therapie (insbesondere bei Metastasierung mehrerer Organsysteme
  - Tumorfreiheit nicht erreichbar
    - Systemische Therapie gemäß IMDC-Score, sekundäre zytoreduktive Nephrektomie im Einzelfall diskutieren
      Palliative Tumornephrektektomie bei klinischen Beschwerden
- Metachrone Metastasierung und Lokalrezidive
  - Tumorfreiheit erreichbar
    - Resektable Metastasen und Lokalrezidive:
      Chirurgische Exstirpation, alternative Lokaltherapie
      Adjuvante Therapie mit Pembrolizumab (v.a. wenn Primariusresektion < 12 Monate)
  - Tumorfreiheit nicht erreichbar
    - Systemische Therapie gemäß IMDC-Score
      Watch and Wait-Konzept prüfen

[1] Bei pathologisch erhöhter alkalischer Phosphatase (Serum) und/oder Knochenschmerzen
[2] keine Routine-Diagnostik (nur bei entsprechender Symptomatik bzw. klinischem Verdacht)
IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium

NCT

Therapielandschaft Nierenzellkarzinom 2023

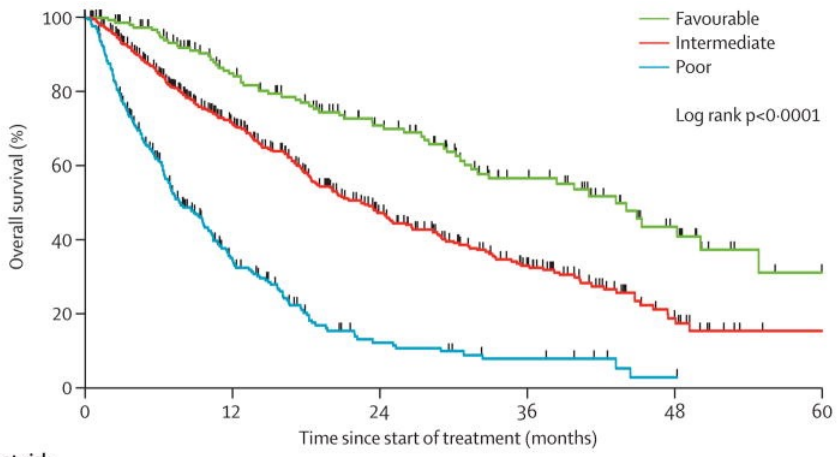


Adaptiert von Hutson und Figlin, Kidney Cancer Journal, 2021

NCT

IMDC - Risikogruppen

Anzahl der Risikofaktoren	Risikofaktoren
0 – günstig 1-2 – intermediär >/= 3 - ungünstig	- Karnofsky-Performance-Status (KPS) < 80% - Zeit von der Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie < 1 Jahr - Hämoglobin unterhalb des geschlechtsspezifischen Normbereichs - (albuminkorrigierte) Hyperkalzämie - Neutrophile oberhalb des Normwerts - Thrombozyten oberhalb des Normwerts



Number at risk						
Favourable	157	109	74	40	17	3
Intermediate	440	247	122	59	15	1
Poor	252	65	15	7	1	0

Heng et al, Lancet Oncol, 2013

NCT

Erstlinientherapie für das klarzellige Nierenzellkarzinom

Tabelle 4: Systemtherapieoptionen gemäß Risikoprofil in der Erstlinientherapie

Therapielinie	Risikoprofil	Standardempfehlung= starke Empfehlung	Option
Erstlinie	Niedrig	Cabozantinib + Nivolumab Pembrolizumab +Axitinib Pembrolizumab + Lenvatinib *Avelumab+Axitinib	Bevacizumab + IFN Pazopanib Sunitinib Tivozanib
	Intermediär	Cabozantinib + Nivolumab Ipilimumab + Nivolumab Pembrolizumab + Axitinib Pembrolizumab + Lenvatinib *Avelumab+Axitinib	Cabozantinib (B)** Sunitinib (B)** Pazopanib (B)** Tivozanib (B)** Bevazizumab+IFN (0)**
	Ungünstig	Cabozantinib + Nivolumab Ipilimumab + Nivolumab Pembrolizumab + Axitinib Pembrolizumab + Lenvatinib *Avelumab+Axitinib	Cabozantinib (B)** Sunitinib (B)** Temsirolimus(0)** Pazopanib (0)**

* Zu dieser Kombination liegen noch keine hinreichenden Überlebensdaten vor
** Empfehlungsgrade: (B)=Sollte, (0)=Kann

NCT

Übersicht Wirksamkeit Erstlinien-Kombinationstherapien

	CHECKMATE-214 (ITT) [1] Nivolumab/ Ipilimumab vs. Sunitinib	**CHECKMATE-9ER [2]** Nivolumab/ Cabozantinib vs. Sunitinib	**CLEAR [3]** Pembrolizumab/ Lenvatinib va. Lenvatinib/ Everolimus vs. Sunitinib	**Javelin Renal 101 [4]** Avelumab/ Axitinib vs. Sunitinib	**KEYNOTE-426 [5]** Pembrolizumab/ Axitinib vs. Sunitinib
Overall Response Rate [%] (95%KI)	39.1 (35.0-43.3)	55.7 (50.1-61.2)	71.0 (66.3-75.7)	52.5 (47.7-57.2)	60.4 (55.6-65.1)
Anteil der Patienten mit Komplettremission [%]	12 vs. 3	12.4	17.2	3.8	10.0
Anteil primär progredienter Patienten [%]	17.6	6.2	5.4	12.4	11.3
mPFS [Monate]	12.3 vs.12.3 HR=0.86 (0.76-1.01)	16.6 vs 8.4 HR=0.58 (0.48-0.71)	23.3 vs. 9.2 HR=0.42 (0.34-0.52)	13.3 vs 8.0 HR=0.69 (0.57-0.83)	15.7 vs. 11.1 HR=0.68 (0.58-0.80)
mOS [Monate]	55.7 vs.38.4 HR=0.72 (0.62-1.01)	49.5 vs. 35.5 HR=0.70 (0.56-0.87)	NR vs. NR HR=0.72 (0.55-0.93)	NR vs NR HR=0.80 (0.62-1.03)	45.7 vs. 40.1 HR=0.73 (0.60-0.88)

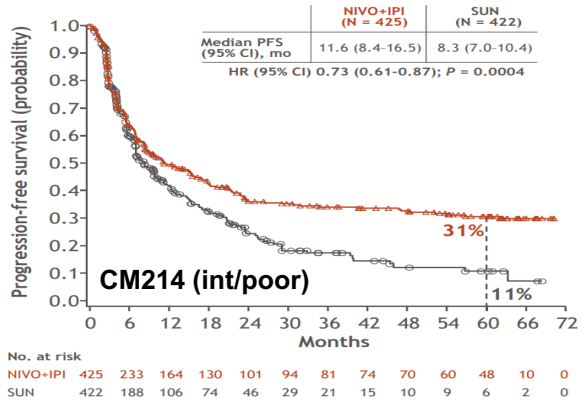
mPFS – medianes progressionsfreies Überleben, mOS – medianes Gesamtüberleben, KI – Konfidenzintervall, HR – Hazard ratio, NR – nicht erreicht

Quellen: [1] Motzer et al, J Immunother Cancer, 2020 ; Albiges et al, ESMO Open 2020, Motzer, ESMO 2021 [2] Choueri et al, NEJM 2021; Burrotto et al, ASCO-GU 2023 [3] Motzer et al, NEJM 2021, [4] Motzer et al, NEJM, 2019; Choueri et al, Ann Onc, 2021, Tomita, ESMO Open, 2022 [5] Powles et al, Lancet, 2020; Rini et al, ASCO 2021

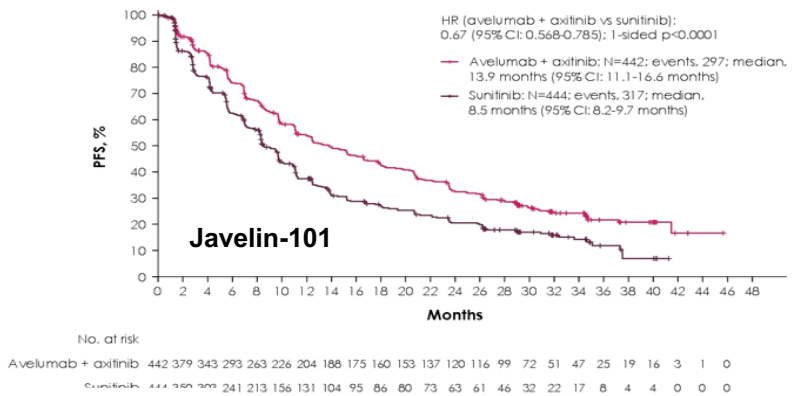
NCT

Medianes Progressionsfreies Überleben der aktuellen 1L-Therapien

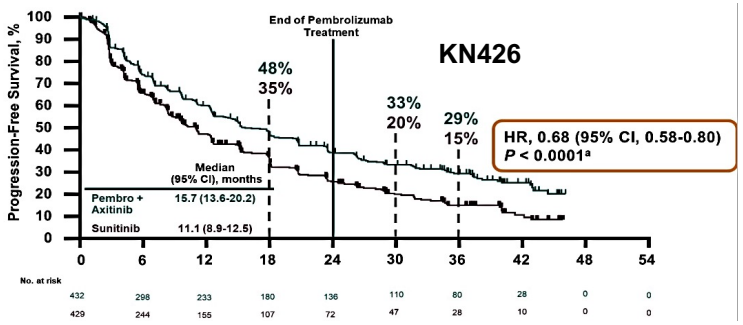
11.6 vs 8.3, **HR: 0.73***
(p=0.0004) ✗



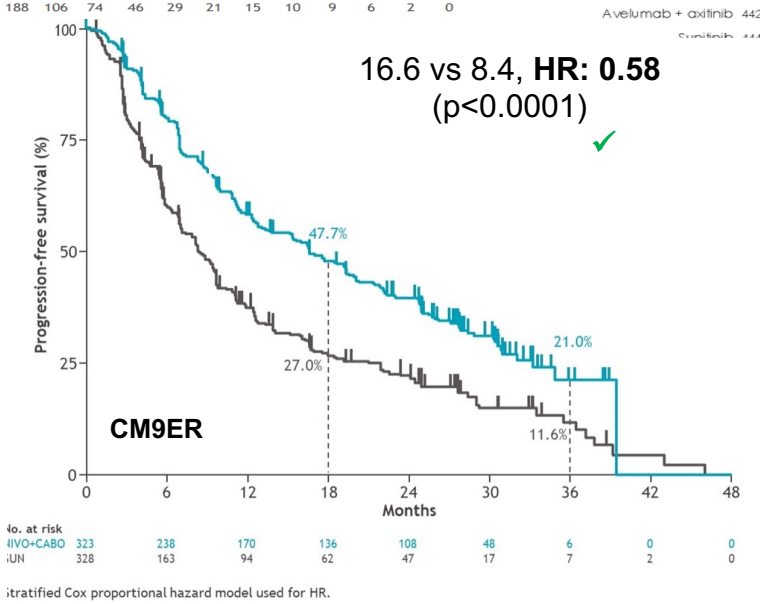
13.9 vs 8.5; **HR: 0.67**
(p<0.0001) ✓



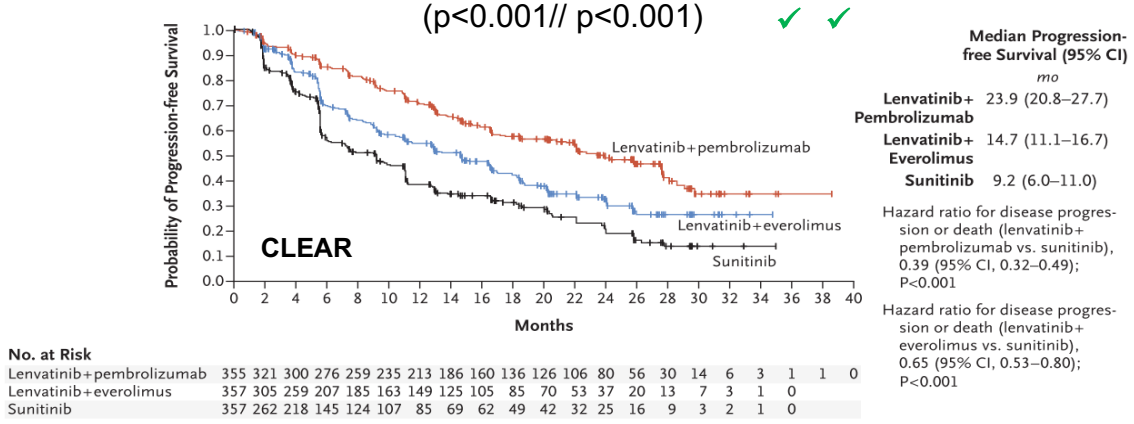
15.7 vs 11.1; **HR: 0.68#**
(p<0.0001) ✓



16.6 vs 8.4, **HR: 0.58**
(p<0.0001) ✓

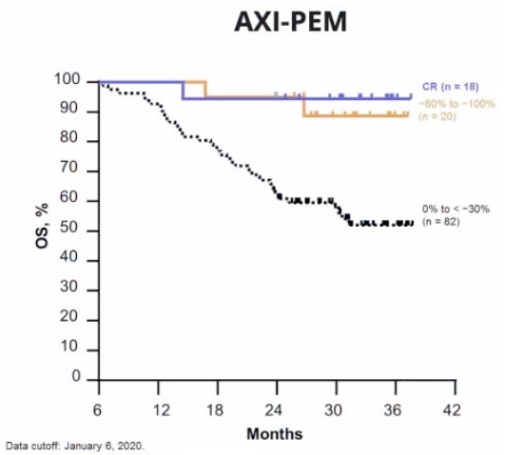


23.9//14.7//9.2, **HR: 0.39//0.65**
(p<0.001// p<0.001) ✓ ✓



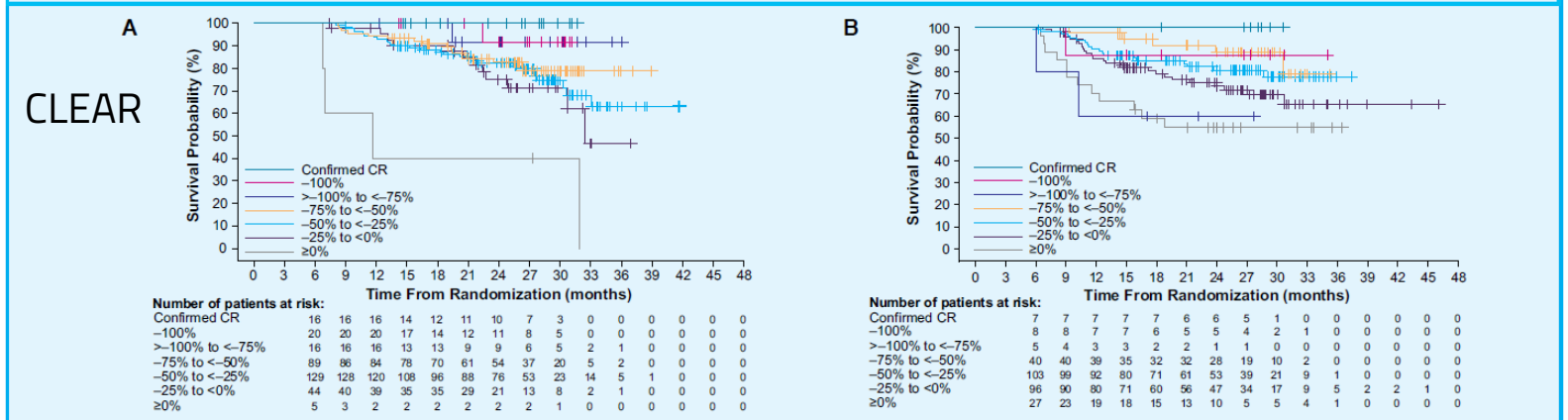
- *Motzer RJ et al., ESMO21-P661; # Rini BR et al,, ASCO-21, Rini BR et al., N Eng J Med 2019;380:1116-1127. Plimack ER et al., J Clin Oncol 2020;38(Suppl 15):Abstract 5001. Motzer RM et al., N Engl J 2019. Choueiri TK et al., Ann Oncol 2020;31:P1030-1039. Choueiri T et al., Ann Oncol 2020;31(Suppl 4):S1142-S1215,Abstract 696O_PR

Tiefe der Remission



5001 Plimack et al, ASCO 2020

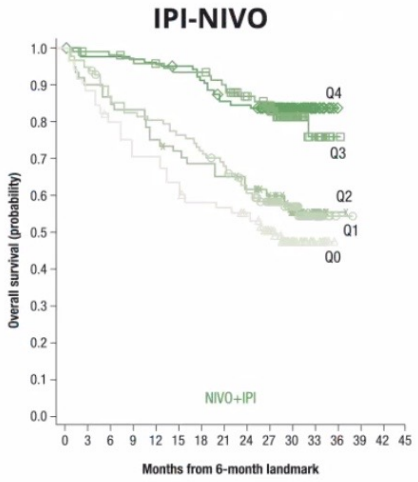
Figure 4. 6-Month Landmark Analysis of OS by Depth of Response Using RECIST v1.1 per IRC for the Lenvatinib-Plus-Pembrolizumab (A) and Sunitinib (B) Treatment Arms



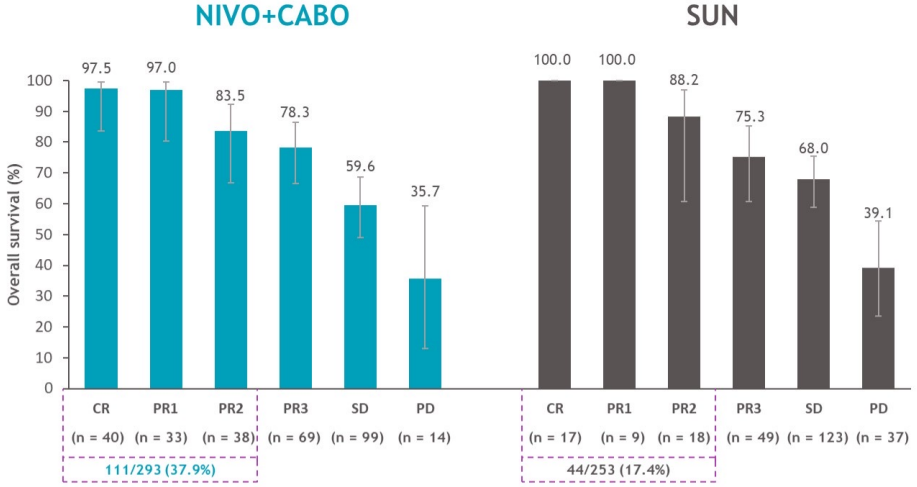
+, censored observations; CR, complete response; IRC, independent review committee; OS, overall survival; RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1.

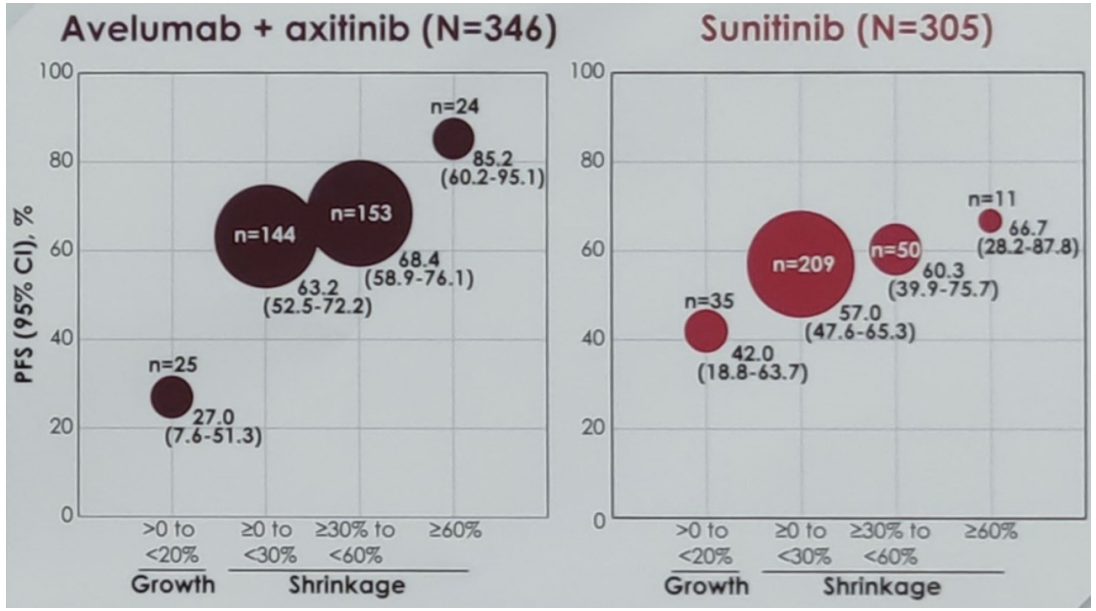
Depth of Response in Target Kidney Lesions

- Among patients treated with lenvatinib plus pembrolizumab, 71.4% showed a reduction ≥ 30% and 21.4% showed a reduction ≥ 50% in target kidney lesions by IRC per RECIST v1.1.
- In the sunitinib treatment arm, 25.6% of patients showed a reduction ≥ 30% and 7.0% showed a reduction ≥ 50% in target kidney lesions.



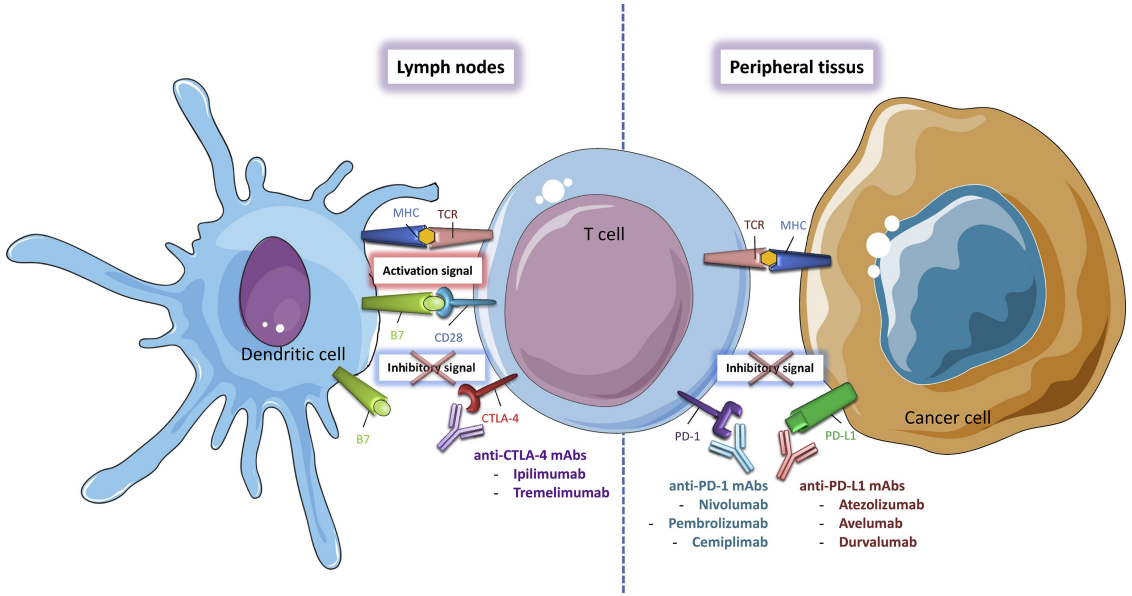
Grünwald ESMO 2019 :2368P

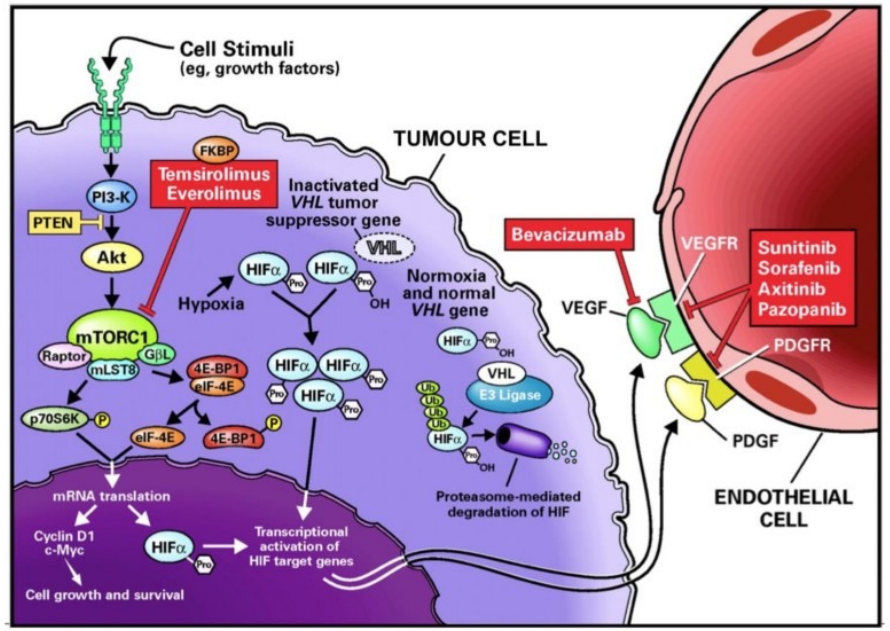




Grünwald et al, ASCO 2021, #4560, Voss et al,. ASCO GU 2020, #690, Suarez et al ASCO 2022

2 Therapieprinzipien – überlappende Toxizitätsspektren





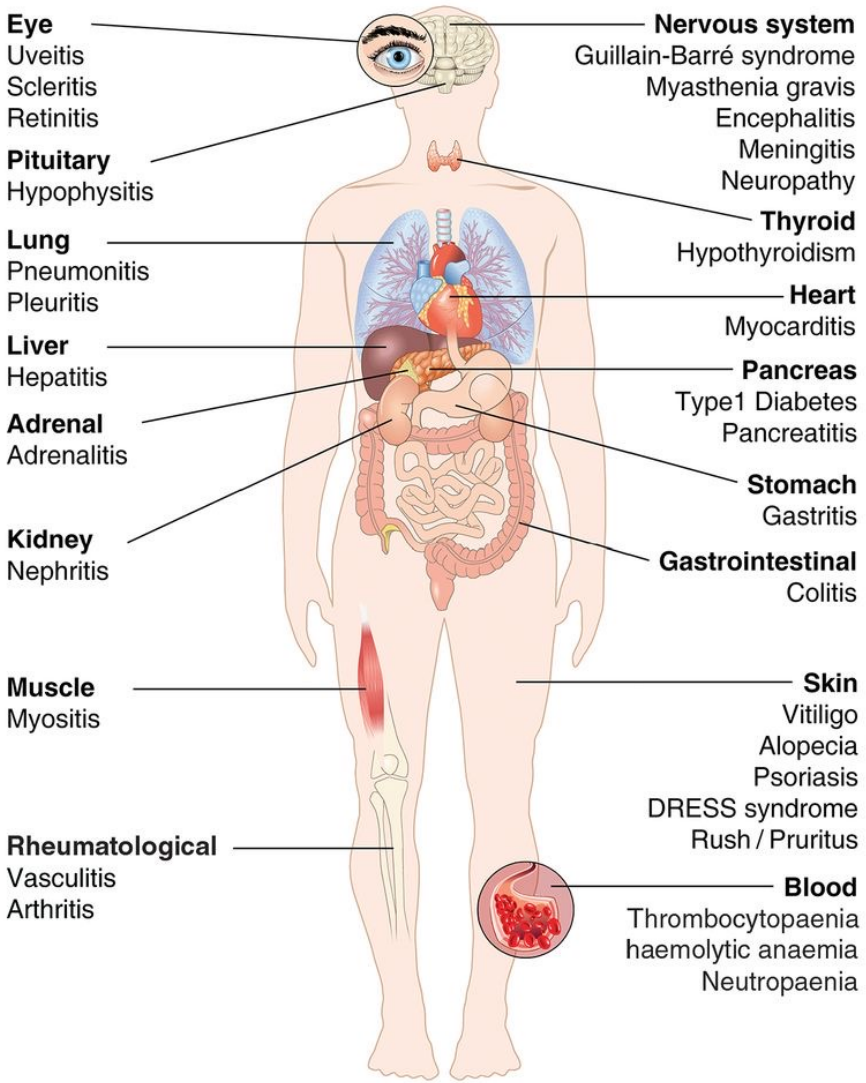
Immuncheckpoint-Inhibitor (PD-1-/ PD-L1-/CTLA-Antikörper)

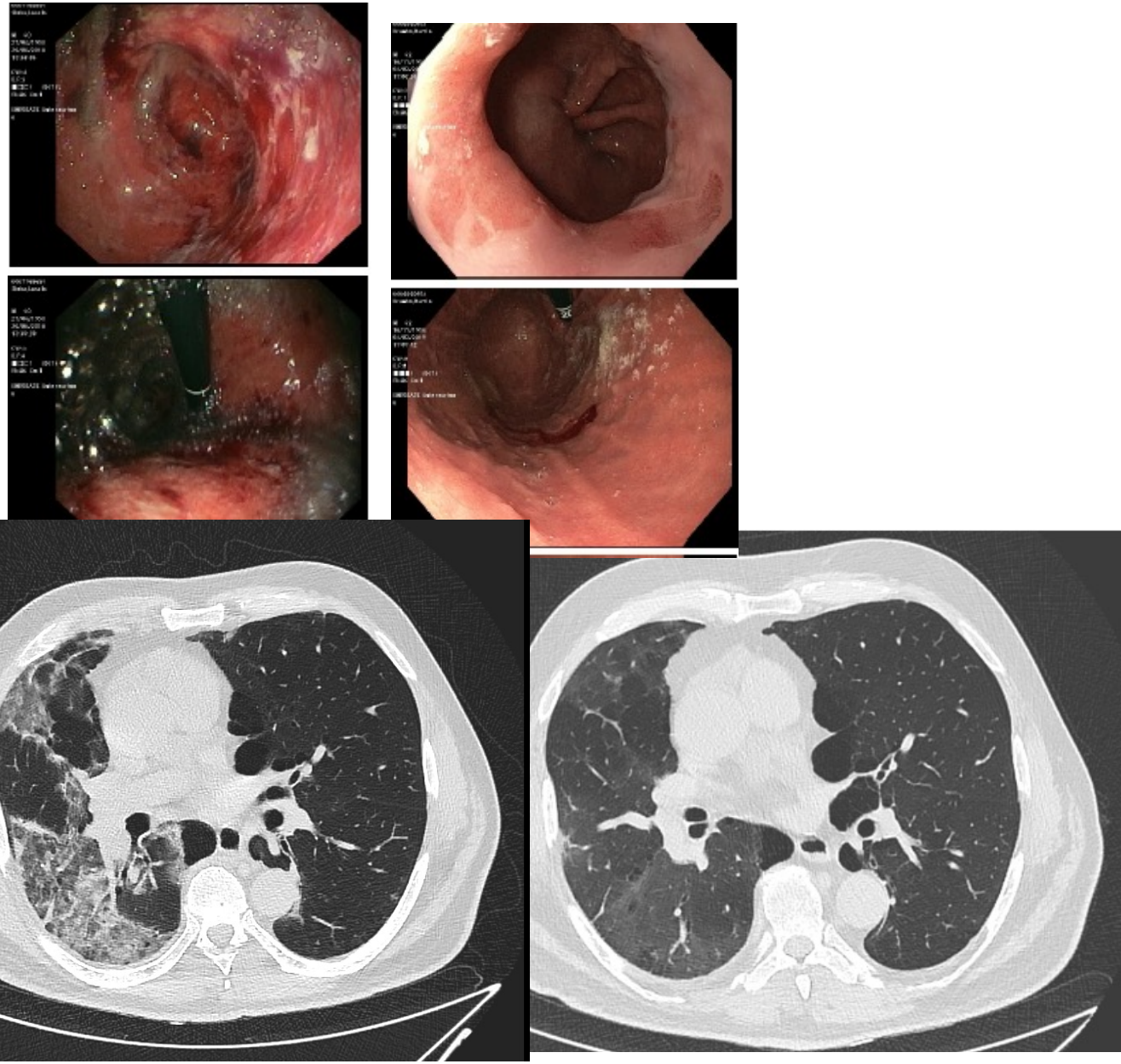
Tyrosinkinase-Inhibitor

Quelle: Desnoyer et al, 2020, DOI:https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.003; Vasudev et al, BMC Medicin 2012

NCT

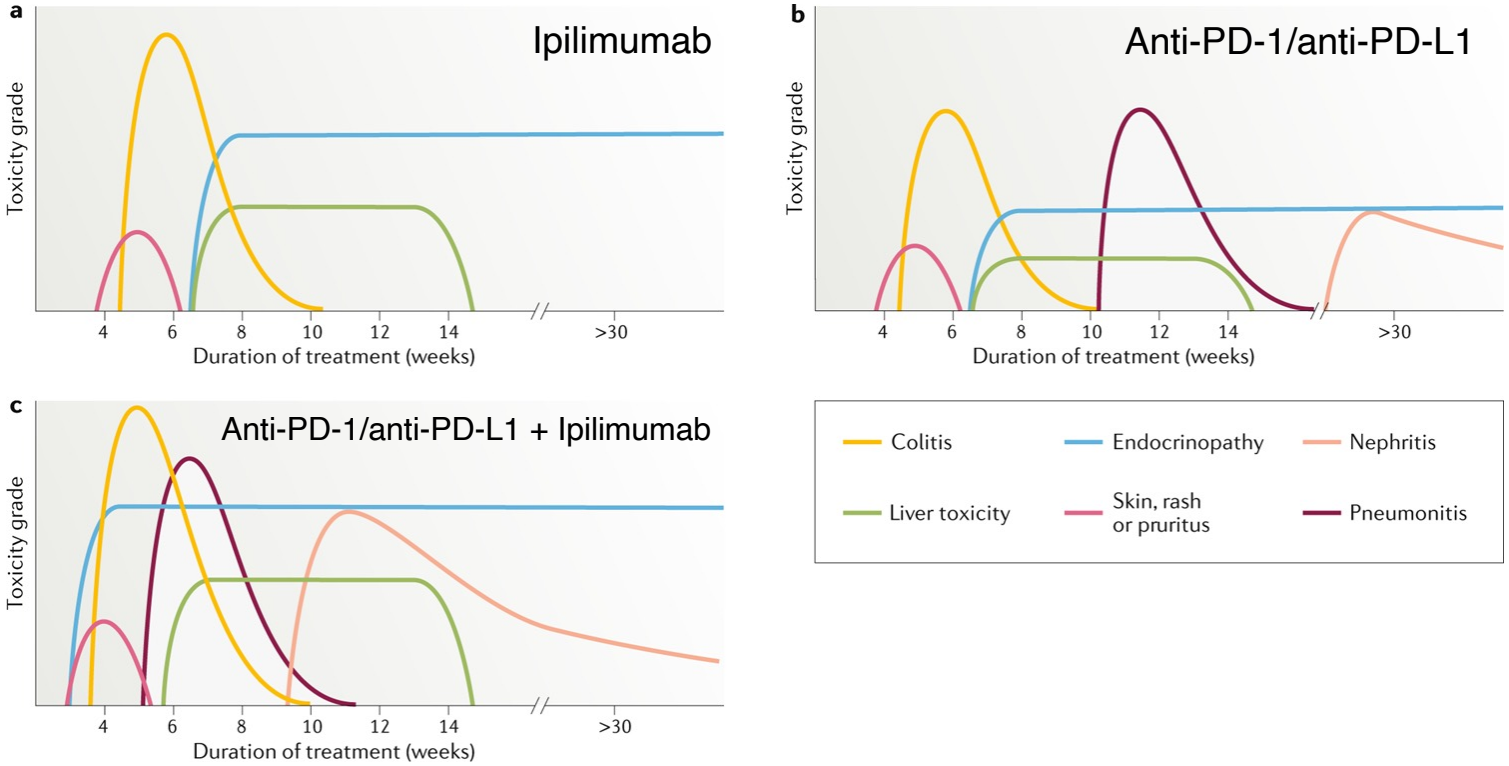
Nebenwirkungsprofil von Checkpoint-Inhibitoren (irAEs)





Quelle: Gilda Varricchi et al. ESMO Open 2017;2:e000247

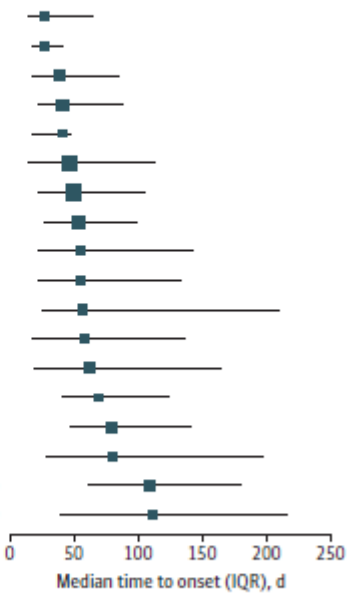
Zeitlicher Verlauf von irAEs?



24 079 CPI-irAEs (rechts)

Figure 1. Time to Onset of Initial Immune-Related Adverse Events

Adverse drug reaction	No. of cases with available time-to-onset data	Median time to irAE onset (IQR), d
Myocarditis	129	28 (16-65)
Myositis	190	28 (18-41)
Neurologic	434	40 (18-85)
Hepatitis	642	42 (23-89)
Vasculitis	13	42 (18-48)
Pneumonitis	2484	48 (16-114)
Colitis	2293	51 (24-105)
Thyroiditis	1227	54 (28-99)
Hematologic	114	56 (24-143)
Uveitis	105	56 (23-133)
Skin	198	57 (26-210)
Mucositis	173	59 (19-137)
Arthritis	445	63 (20-164)
Nephritis	68	70 (42-124)
Hypophysitis	370	80 (48-142)
Pancreatitis	129	81 (30-197)
Adrenal	421	110 (62-180)
Diabetes	216	112 (40-216)



Squares represent the median and whiskers represent the interquartile range (IQR) of time to immune-related adverse event (irAE) onset. Square size is log-proportional to the number of cases.

Quelle: Doladille et al, Jama Oncology, 2020; Martins et al, Nature Reviews Clinical Oncology, 2019

Re-Challenge nach irAEs?

JAMA Oncology | Original Investigation

Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer

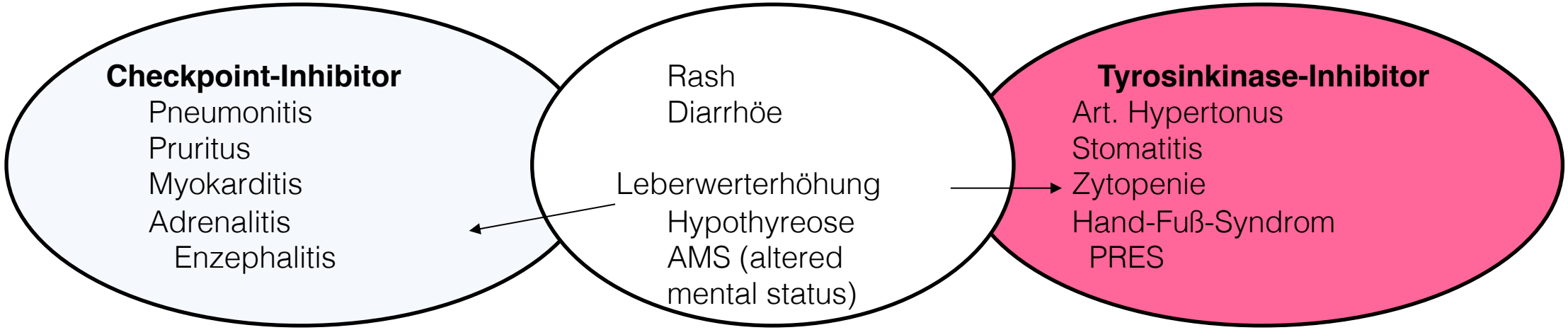
Charles Dolladille, MD, MSc; Stéphane Ederhy, MD; Marion Sassier, PharmD, MSc; Jennifer Cautela, MD; Franck Thuny, MD, PhD; Ariel A. Cohen, MD, PhD; Sophie Fedrizzi, PharmD, MSc; Basile Chrétien, PharmD, MSc; Angélique Da-Silva, MD; Anne-Flore Plane, MD, MSc; Damien Legallois, MD, MSc; Paul U. Milliez, MD, PhD; Véronique Lelong-Boulouard, PharmD, PhD; Joachim Alexandre, MD, PhD

- 28.8% Rezidiv desselben irAE
- Höchstes Risiko für
  - Colitis (reporting odds ratio [OR], 1.77; 95%CI, 1.14-2.75; $P = .01$)
  - Hepatitis (reporting OR, 3.38; 95%CI, 1.31-8.74; $P = .01$)
  - Pneumonitis (reporting OR, 2.26; 95%CI, 1.18-4.32; $P = .01$)

Quelle: Doladille et al, Jama Oncology, 2020

NCT

2 Therapieprinzipien – überlappende Toxizitätsspektren



„May never occur“
Dosisunabhängig
Auftreten jederzeit
Aktive Behandlung erforderlich, damit sie aufhören

„Almost guaranteed“
Dosisabhängig
Auftreten meist in den ersten 4 Wochen
Behandlung mit TKI unterbrechen, damit sie aufhören

Quelle: adaptiert von E. Plimack, ASCO GU 2020

NCT

Beeinflussende Faktoren bei der Therapieauswahl

Watch and Wait
Favourable Risk

IO/IO
Intermediate/ poor risk
Geringer Remissionsdruck
(1 Mode of action)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren
Chance auf Remission ohne TKI

TKI Monotherapie
(Favourable risk (?))
Zustand nach Organtransplantation
Eingeschränkte Compliance

TKI/ IO
Alle Risikogruppen
Vorbestehende Autoimmunerkrankungen
Metatasenlocus: ZNS-Filiae (?),
Schilddrüse, Pankreas
Remissionsdruck
Zustand nach Organtransplantation
Therapieziel: komplette Remission

TKI= Tyrosinkinase-Inhibitor, IO=Immunonkologikum

NCT

Zusammenfassung

- Neue Therapiekombinationen haben die Prognose für PatientInnen mit RCC deutlich verbessert
- Kombinationstherapien erfordern gut aufgeklärte Patient:innen und Behandler:innen.

NCT