

Adjuvante Therapie beim Nierenzellkarzinom: ist die Debatte geklärt?

Fortbildung Nierenzellkarzinom



DGHO Jahrestagung, Hamburg, 16.10.2023



Richard Cathomas

Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital Graubünden, Schweiz

richard.cathomas@ksgr.ch

Interessenskonflikte Richard Cathomas

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

Adjuvante Therapie aus Sicht Onkologie - Daten!

- Erhöhung der Heilungsrate - Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS)
- Reduktion des Rezidivrisikos (krankheitsfreies Überleben, DFS)
- Therapie mit akzeptablen Nebenwirkungen
 - Wenig Langzeit-Toxizität
 - Erhaltung der Lebensqualität
- Kosten-Nutzen-Effektivität gegeben

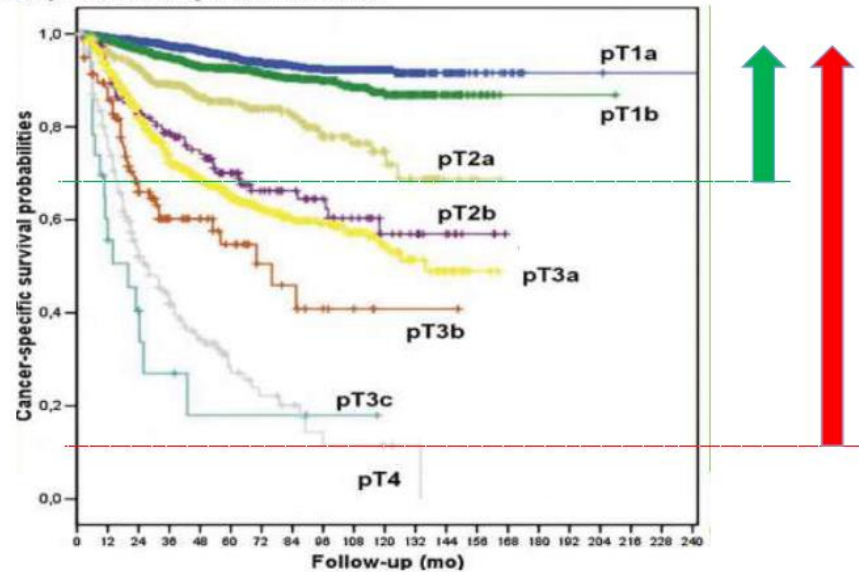
Adjuvante Therapie aus Sicht Patient - Kommunikation!

- Risiko einordnen
 - Eigenes Rezidivrisiko kennen; Verständnis von DFS und OS
- Vorteile und Nachteile kennen - informed decision!
 - Benefit der adjuvanten Therapie kennen
 - Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie kennen
- Psychologisches Momentum bei Verzicht auf adjuvante Therapie („Nichts tun“)

Prognoseabschätzung bei RCC - wer braucht adjuvante Therapie?

Validation of the 2009 TNM Version in a Large Multi-Institutional Cohort of Patients Treated for Renal Cell Carcinoma: Are Further Improvements Needed?

Giacomo Novara^a, Vincenzo Ficarra^{a,*}, Alessandro Antonelli^b, Walter Artibani^a, Roberto Bertini^c, Marco Carini^d, Sergio Cosciani Cunico^b, Ciro Imbimbo^e, Nicola Longo^e, Guido Martignoni^f, Giuseppe Martorana^g, Andrea Minervini^d, Vincenzo Mirone^e, Francesco Montorsi^c, Roberto Schiavina^h, Claudio Simeone^b, Sergio Serni^d, Alchiede Simonato^h, Salvatore Siracusanoⁱ, Alessandro Volpe^j, Giorgio Carmignani^h
members of the SATURN Project-LUNA Foundation^l



Primary Tumour Status (T)	Score
pT1a	0
pT1b	2
pT2	3
pT3a	4
pT3b	4
pT3c	4
pT4	4
Regional Lymph Node Status (N)	Score
pNX	0
pN0	0
pN1	2
pN2	2
Tumour Size (cm)	Score
<10	0
≥10	1
Nuclear Grade	Score
1	0
2	0
3	1
4	3
Histologic Tumour Necrosis	Score
No	0
Yes	1

Leibovich Score - Metas-freies Überleben

Risk Groups			
Group	Score		
Low	0-2		
Intermediate	3-5		
High	≥6		
Estimated Metastasis-Free Survival Rate (%)			
Risk Group	Year One	Year Five	Year Ten
Low	99.5	97.1	92.5
Intermediate	90.4	73.8	64.3
High	57.7	31.2	23.6

Notes: Reprinted by permission from John Wiley and Sons © (2003). Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al. *Cancer*. 2003;97(7):1663-1671. ¹⁸

Übersicht adjuvante Studien beim RCC

TKI:

ASSURE:

Sunitinib/Sorafenib

PROTECT:

Pazopanib

SORCE:

Sorafenib

ATLAS:

Axitinib

NEGATIV

S-TRAC:

Sunitinib:

DFS 0.76/OS neg

mTOR inhibitor:

EVEREST:

Everolimus

(Lancet 2023)

NEGATIV

DIE Ausnahme:

KEYNOTE 564:

Pembrolizumab

(NEJM 2021)

Immuntherapie (IO):

Immotion 010:

Atezolizumab

(Lancet 2022)

NEGATIV

Checkmate 914:

Nivolumab + Ipilimumab

(Lancet 2023)

NEGATIV

PROSPER:

Nivolumab

(ESMO 2022)

NEGATIV

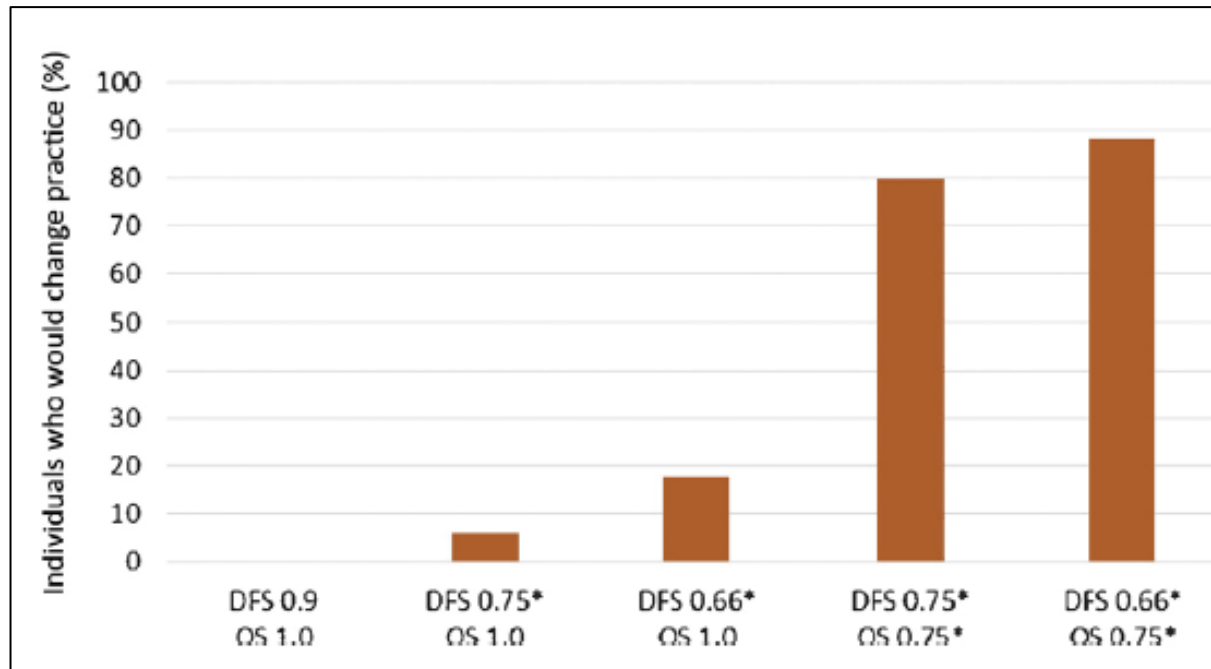
Vergleich von 3 adjuvanten TKI Studien

	ASSURE	S-TRAC	PROTECT
N=	1294	615	1135
Medikament	Sunitinib	Sunitinib	Pazopanib
pT1/2	34%	0%	14%
DFS (HR)	1.02 (0.85-1.23)	0.76 sign. (0.59-0.98)	0.86 (0.7-1.06)
OS (HR)	1.17 (0.95 – 1.52)	0.92 (0.66 – 1.28)	0.79 n.s. (0.57-1.09)
AE Grad 3/4	62%	61%	60%
Dosisreduktion	NR	46%	48%
Absetzen wg AE	44%	44%	35%

Umfrage 2017 - soll Sunitinib eingesetzt werden?

EAU Expert Panel:

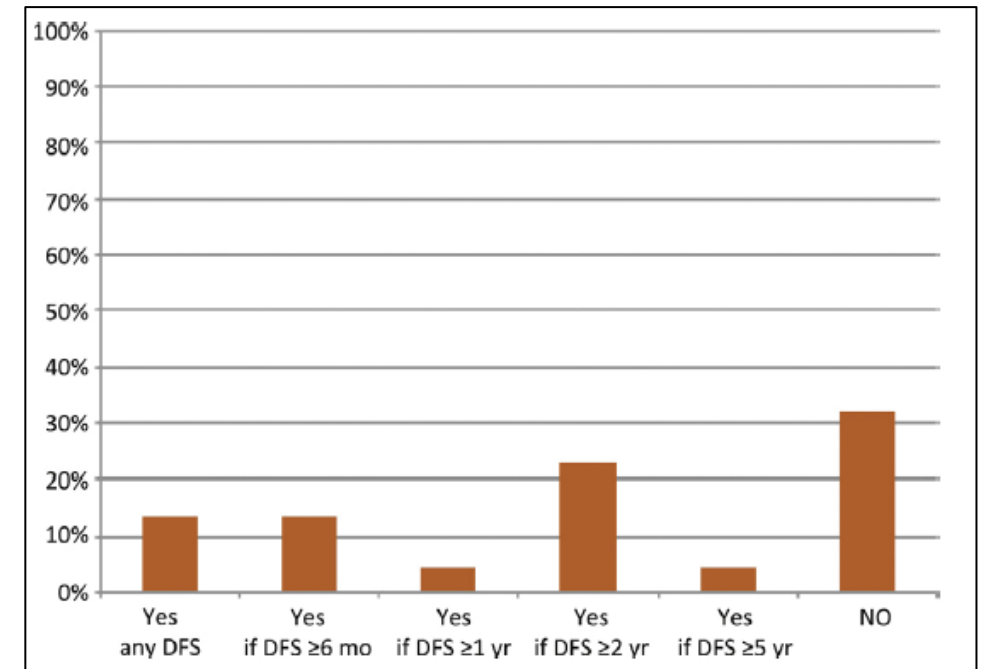
- Bei welchen Resultaten Empfehlung für Sunitinib?



Ja falls: DFS <0.75 und OS <0.75

Patientenvertreter:

Sunitinib nehmen auch ohne OS Vorteil?



30% nein; 30% nur wenn DFS Vorteil > 2 Jahre

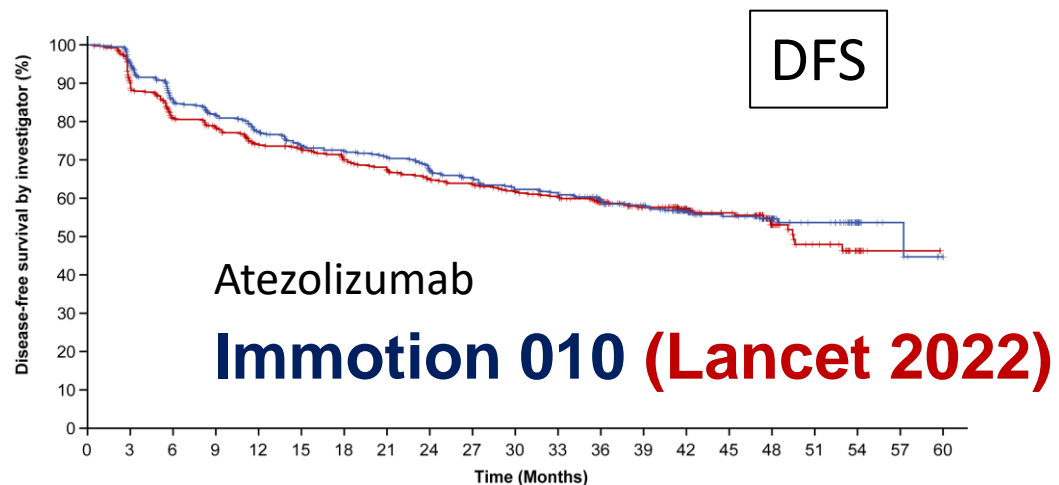
Übersicht Immuntherapie-Studien

2021

ESMO 2022

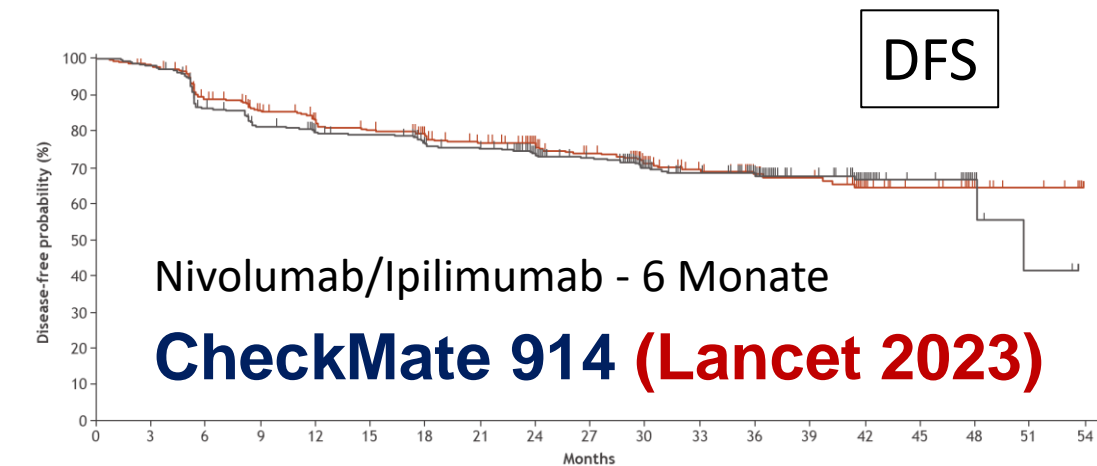
Studie	N	Behandlung	M1 NED	Primärer Endpunkt	Resultate
Keynote 564 (Chouieri T. ASCO 2021, Chouieri T. NEJM 2021, Powles, T. Lancet 2022)	994	pembrolizumab vs placebo 1 year	yes	DFS HR 0.63; CI 95%, 0.5, 0.8; $p < 0.0001$, [two-sided]	positiv
CheckMate914 LBA4	816	<u>Part A</u> : nivolumab + ipilimumab vs. placebo	no	DFS HR 0.92 (95% CI, 0.71–1.19) $p = 0.5347$	negativ
IMmotion010 LBA66	778	atezolizumab vs. placebo 1 year	yes	DFS HR 0.93 (95% CI, 0.75, 1.15); $p = 0.4950$, n.s.	negativ
PROSPER LBA67	766	nivolumab 1x preop + 9x/q4w postop vs. <u>observation</u>	yes oligo-M1	RFS HR 0.97; 95% CI: 0.74, 1.28 One-sided P -value: 0.43	negativ DSMC stopped trial for inefficacy
RAMPART	1750	<i>durvalumab 1y + tremelimumab 2x</i> <i>vs. Durvalumab 1y</i> <i>vs. observation</i>	no	<i>DFS, OS</i>	<i>7/2024</i>

Primärer Endpunkt DFS/RFS: 3x komplett negativ...



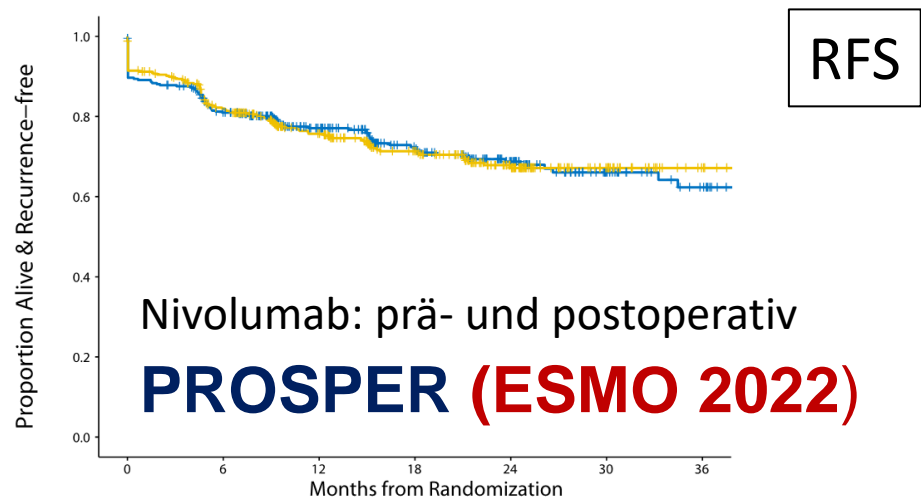
Number at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
Atezolizumab	390	360	322	306	288	272	265	257	244	234	222	218	194	171	124	100	75	48	22	6	1
Placebo	388	343	305	294	275	268	254	243	232	226	216	209	187	161	121	91	56	33	15	3	NE



No. at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
NIVO+IPI	405	378	337	316	299	289	270	259	224	203	150	125	89	73	42	34	13	9	0
Placebo	411	391	340	315	299	293	275	268	227	205	155	128	90	66	38	25	8	3	0



Number at risk

Total 2360 Patienten!

Noch ausstehend:

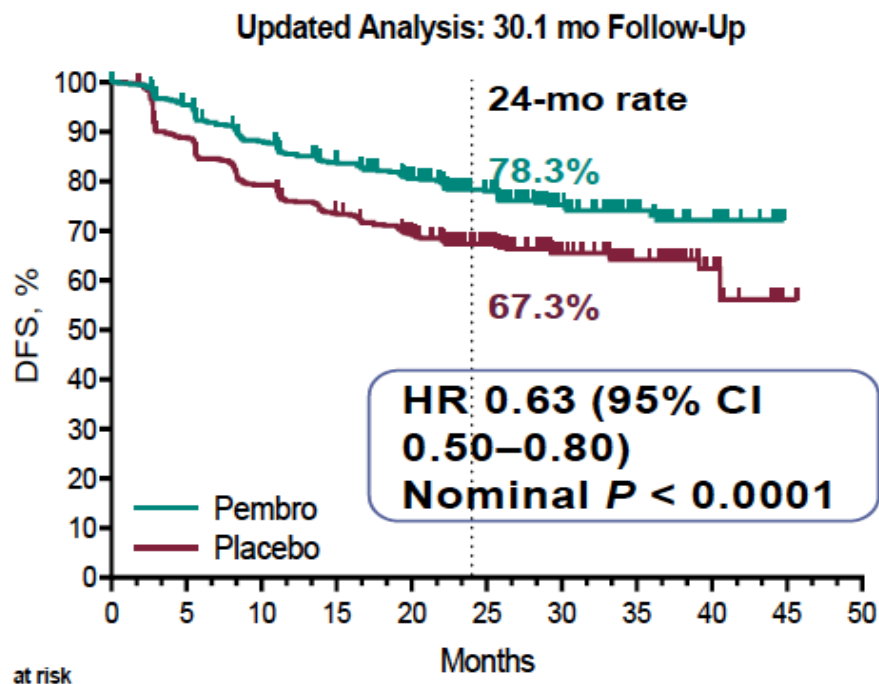
CheckMate 914: Nivolumab Monotherapie

RAMPART: Durva/Treve vs Durva

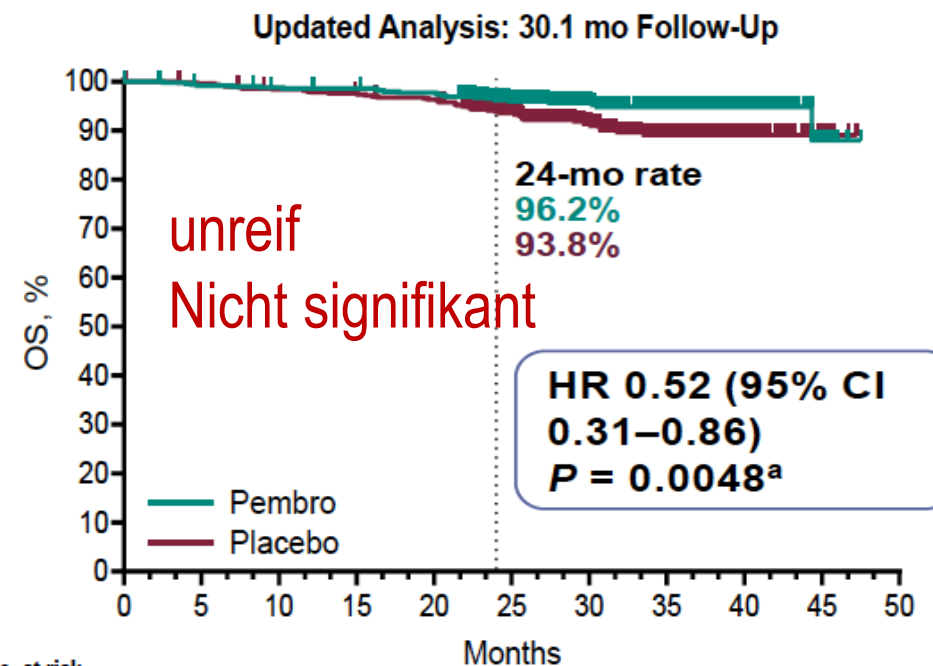
Adjuvante Immuntherapie mit Pembrolizumab (KN 564)

- 994 Patienten; randomisiert Placebo-kontrolliert Phase 3
- 1:1 Pembrolizumab vs Placebo für 1 Jahr nach Resektion
- Hellzelliges RCC
- 3 Subgruppen: intermediate/high - high - M1 NED

Primärer Endpunkt: disease free survival (DFS)



Sekundärer Endpunkt: Overall survival (OS)

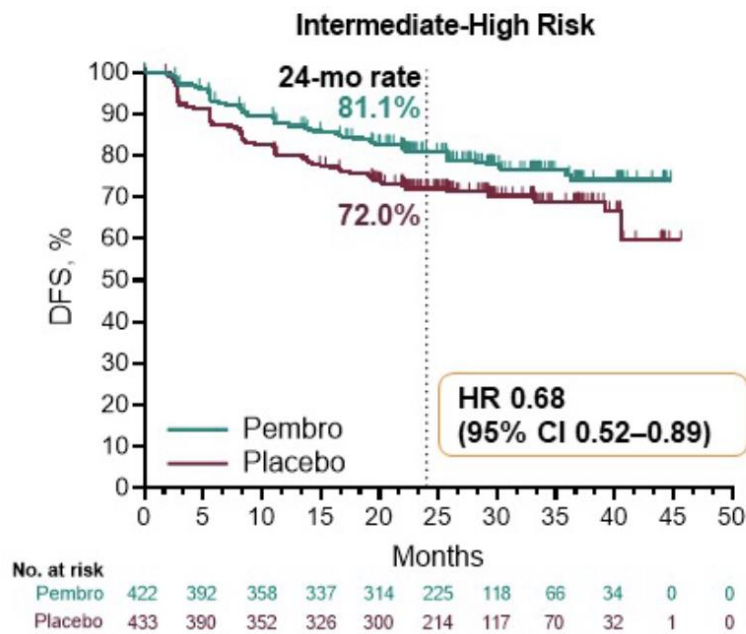


Subgruppen Analyse: DFS gemäss Risikoeinteilung

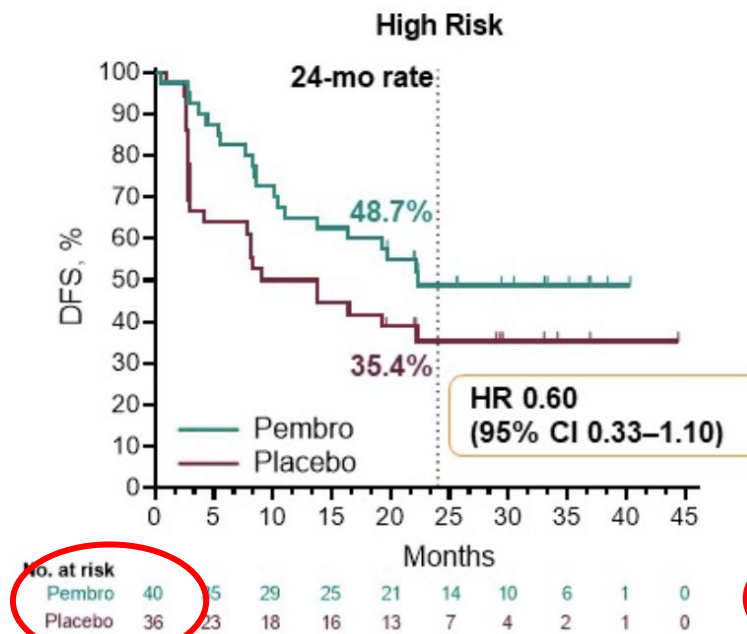
Intermediate-high risk (86%):
 pT2 G4 oder sarcomatoid
 pT3 any grade

High risk (8%):
 pT4 any grade
 Any pT N+

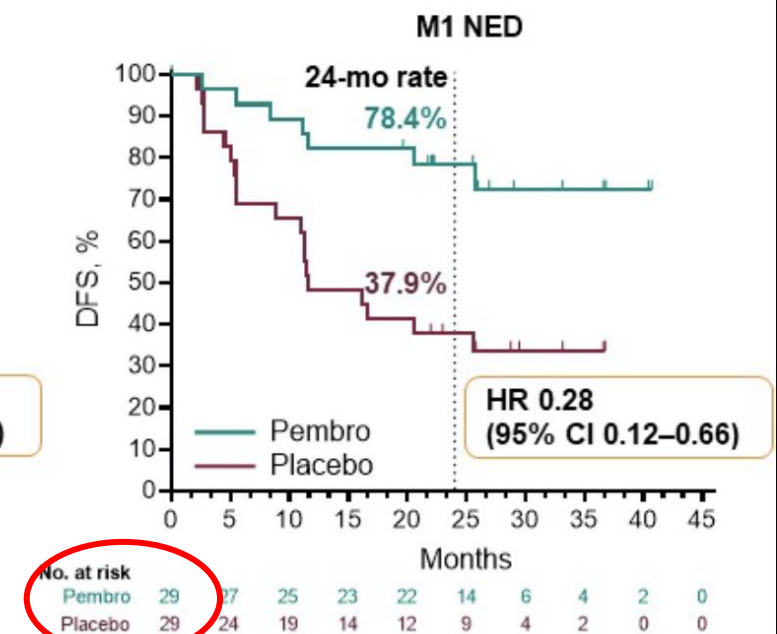
M1 NED (6%):
 Resektion Oligometas
 ≤ 1 seit Nephrektomie



N=855



N=76

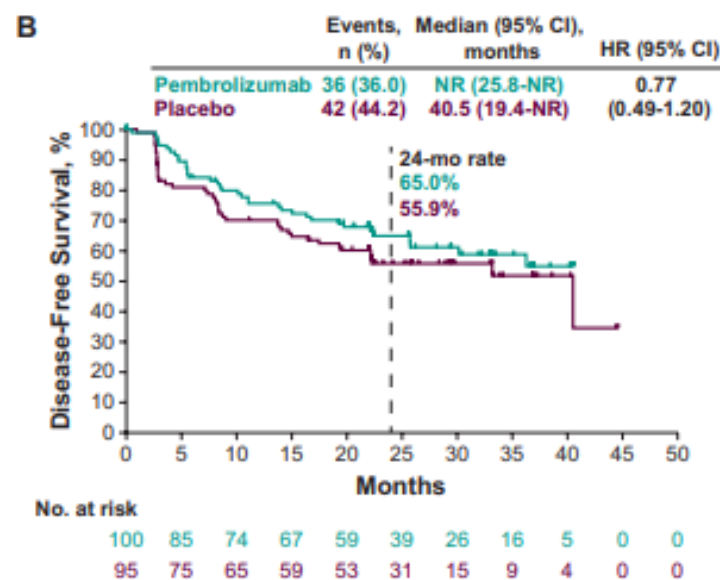
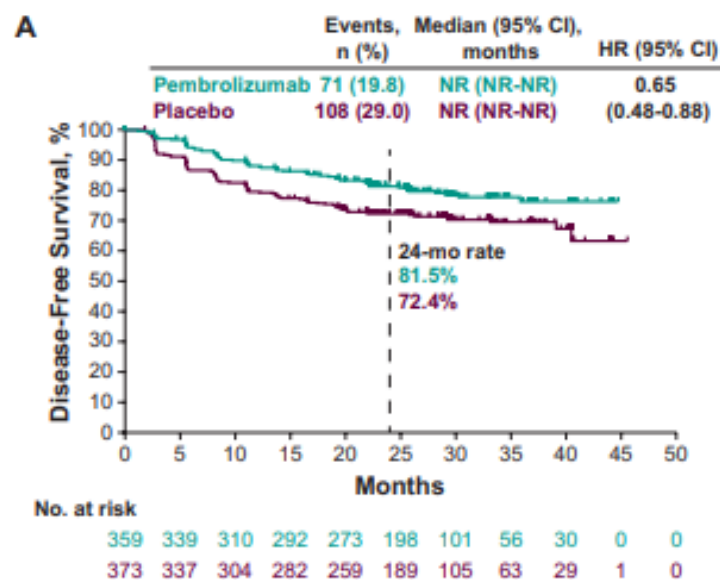


N=58

DFS gemäss UISS Risikoeinteilung

UISS intermediate risk

UISS high risk



NR, not reached.

UISS			
Risk Group	TNM Stage	Grade	ECOG
Low	I	1,2	0
Intermediate	I	1,2	≥1
	I	3,4	0
	I	3,4	≥1
	II	Any	Any
	III	I	0
	III	I	≥1
High	III	>1	≥1
	IV	Any	Any
OS (%)			
Risk Group	Year One	Year Three	Year Five
Low	97.5	90.5	83.8
Intermediate	95.4	81.6	71.9
High	84.4	55.5	44.0
Disease-Specific Survival (%)			
Risk Group	Year One	Year Three	Year Five
Low	100	94.9	91.1
Intermediate	97.2	87.7	80.4
High	89.0	63.7	54.7

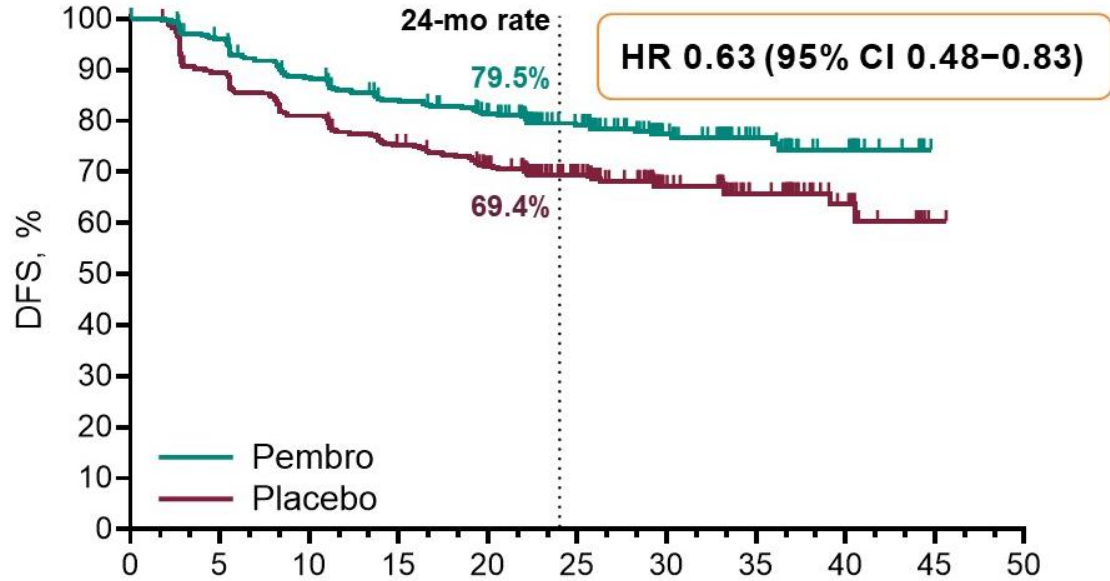
Notes: Reprinted with permission © (2002) American Society of Clinical Oncology. Zisman, A et al: Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2002;20(23):4559-4566.¹⁹

Choueiri et al. Kidney Cancer Research Summit Boston 7/2023

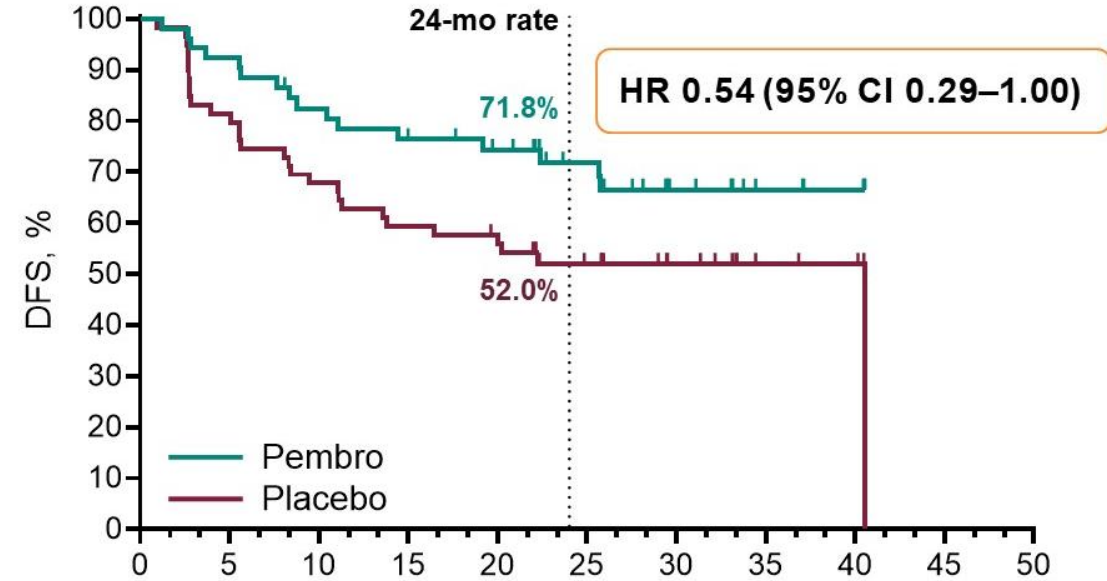
UISS:
UCLA integrated staging system risk groups and disease stage

Subgruppe: DFS gemäss sarkomatoider Histologie

Sarcomatoid Features Absent



Sarcomatoid Features Present



No. at risk

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembro	414	385	350	327	305	216	117	67	32	0	0
Placebo	415	367	331	304	277	201	110	68	30	1	0

	Pts w/ Event	Median, mo (95% CI)
Pembro	88	NR (NR-NR)
Placebo	133	NR (NR-NR)

No. at risk

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembro	52	48	41	37	34	27	11	5	3	0	0
Placebo	59	48	40	35	33	21	12	4	3	0	0

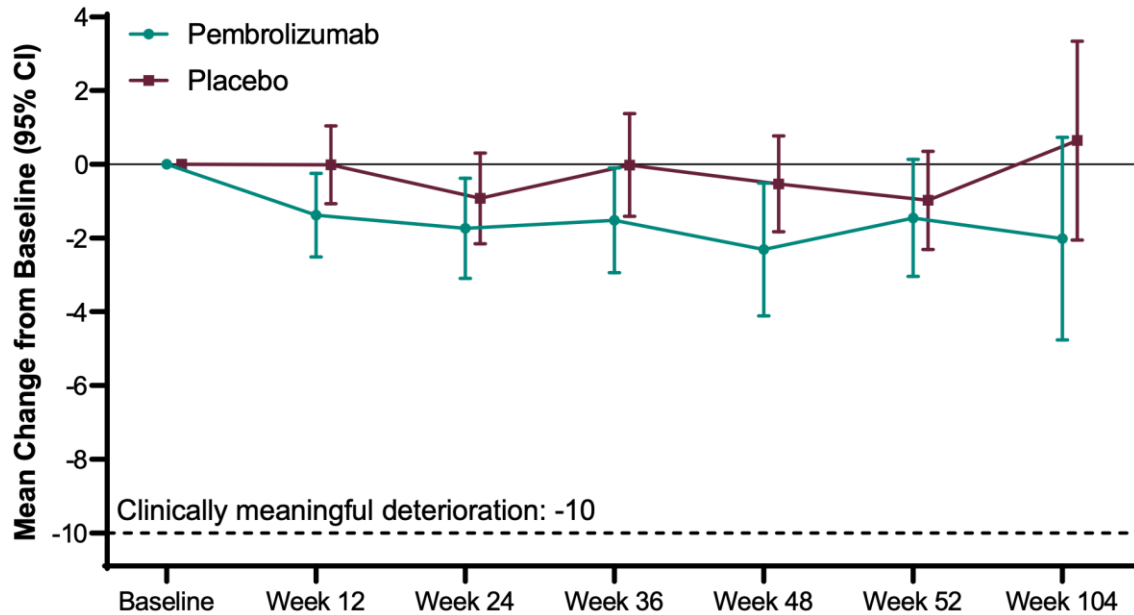
	Pts w/ Event	Median, mo (95% CI)
Pembro	16	NR (NR-NR)
Placebo	29	40.5 (11.3-NR)

N=45

Toxizität von Pembrolizumab

Participants with ≥ 1 AE, n (%)	Pembro N = 488	Placebo N = 496
All-cause AEs	470 (96.3)	452 (91.1)
Grade 3–5	158 (32.4)	88 (17.7)
Led to treatment discontinuation	101 (20.7)	10 (2.0)
Led to death	2 (0.4)	1 (0.2)
Serious all-cause AEs ^a	100 (20.5)	56 (11.3)
Led to treatment discontinuation	49 (10.0)	5 (1.0)
Treatment-related AEs	386 (79.1)	265 (53.4)
Grade 3–5	92 (18.9)	6 (1.2)
Led to treatment discontinuation	86 (17.6)	3 (0.6)
Led to death	0	0

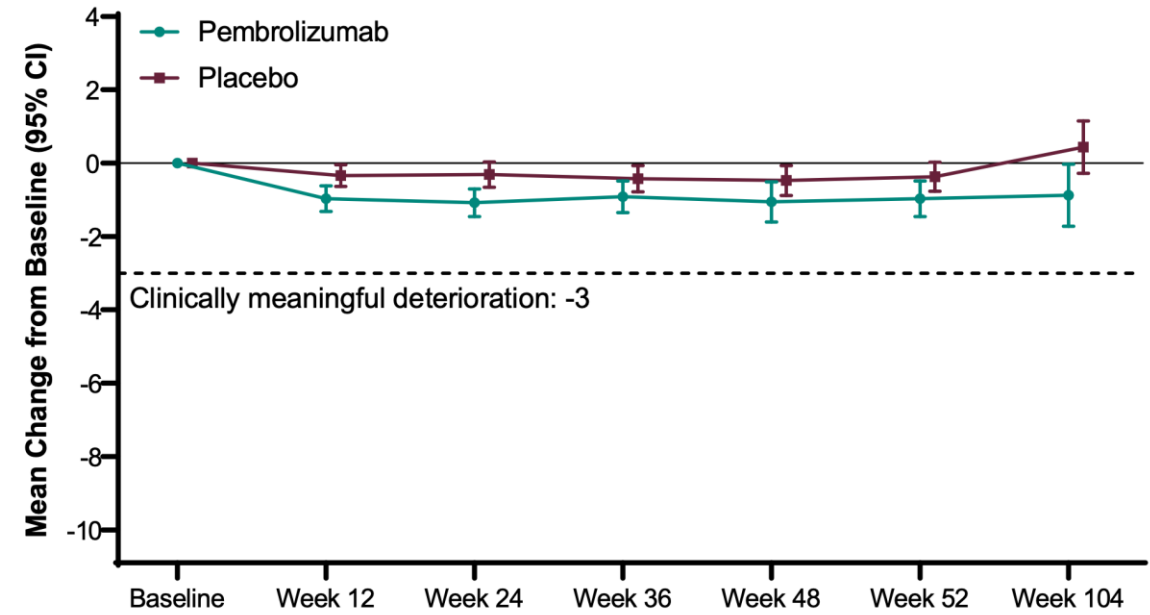
Sub-Analyse: Lebensqualität



No. of Patients

Pembrolizumab	438	396	353	302	222	270	86
Placebo	450	421	381	332	288	299	83

QLQ-C30 Physical functioning



No. of Patients

Pembrolizumab	435	393	350	300	220	268	83
Placebo	447	415	377	329	285	300	83

FKSI-DRS

Sub-Analyse: Kosteneffektivität

Berechnung der Kosteneffektivität gemäss Markov Model (USA)





<hr/>				
5-year.				
	QALY	COST	ICER	Cost-effective for all?
Pembrolizumab	3.80	\$286,807	\$326,534	No
Placebo	3.50	\$187,323	REF	REF
<hr/>				
	QALY	COST	ICER	Cost-effective for all?
Pembrolizumab	8.07	\$420,945	\$89,802	Yes
Placebo	6.59	\$287,416	REF	REF
<hr/>				

Schlussfolgerungen: Kosteneffektivität nach 5 Jahren nicht gegeben

Kosteneffektivität gegeben:

- Nach 15 Jahren
- Für Hochrisiko-Subgruppe

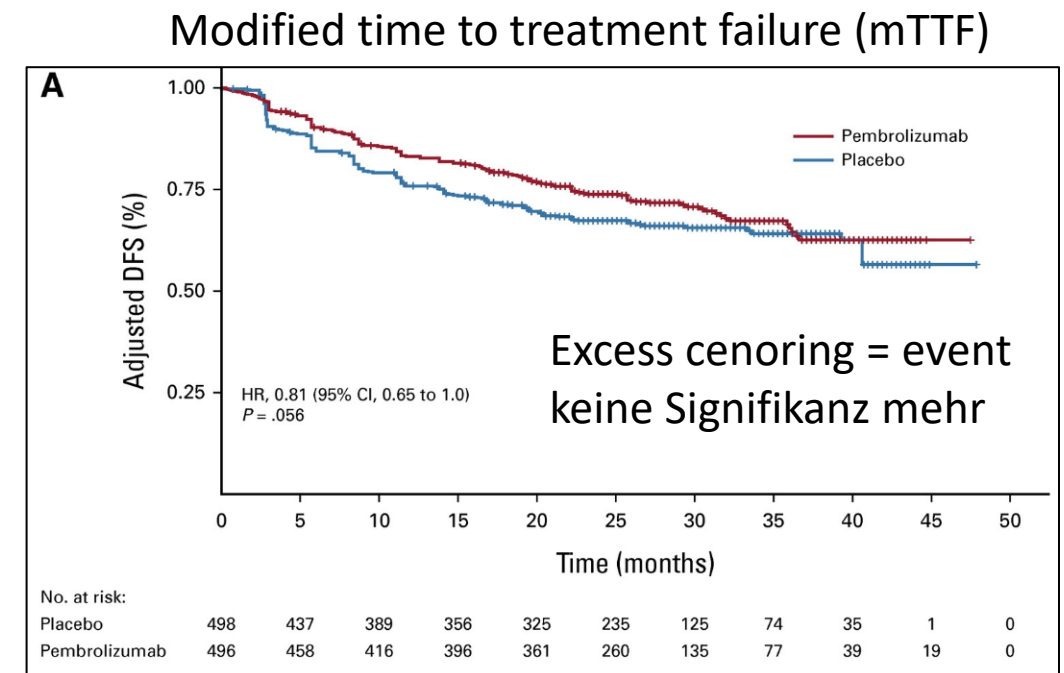
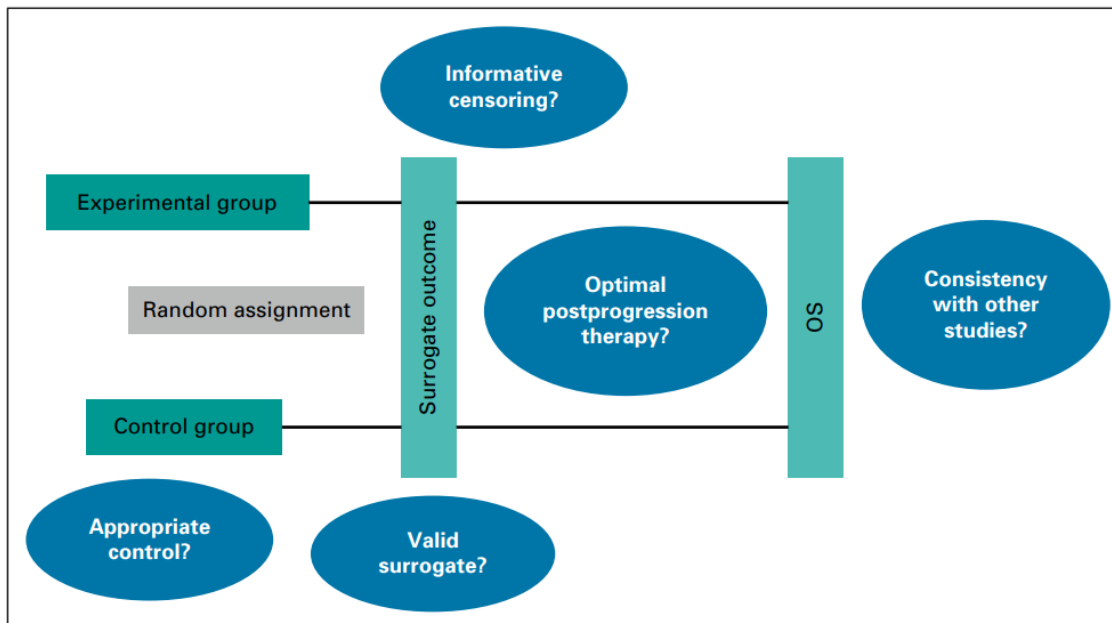
Adjuvant Pembrolizumab: Ziele erreicht?

- Erhöhung der Heilungsrate - Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) 
- Reduktion des Rezidivrisikos (krankheitsfreies Überleben, DFS) 
- Therapie mit akzeptablen Nebenwirkungen
 - Wenig Langzeit-Toxizität 
 - Erhaltung der Lebensqualität
- Kosten-Nutzen-Effektivität gegeben 

Kritische Studienbetrachtung: Ian Tannock



- Ist DFS ein adäquater primärer Endpunkt? - Diskutabel
- Informative censoring einbezogen? - Ungleicher Drop-out wegen Toxizität
- Adäquate Therapie bei Rezidiv? - nur 36% haben im Rezidiv Immuntherapie erhalten
- Was zeigen andere Studien in gleicher Indikation? - 3 ähnliche Studien negativ

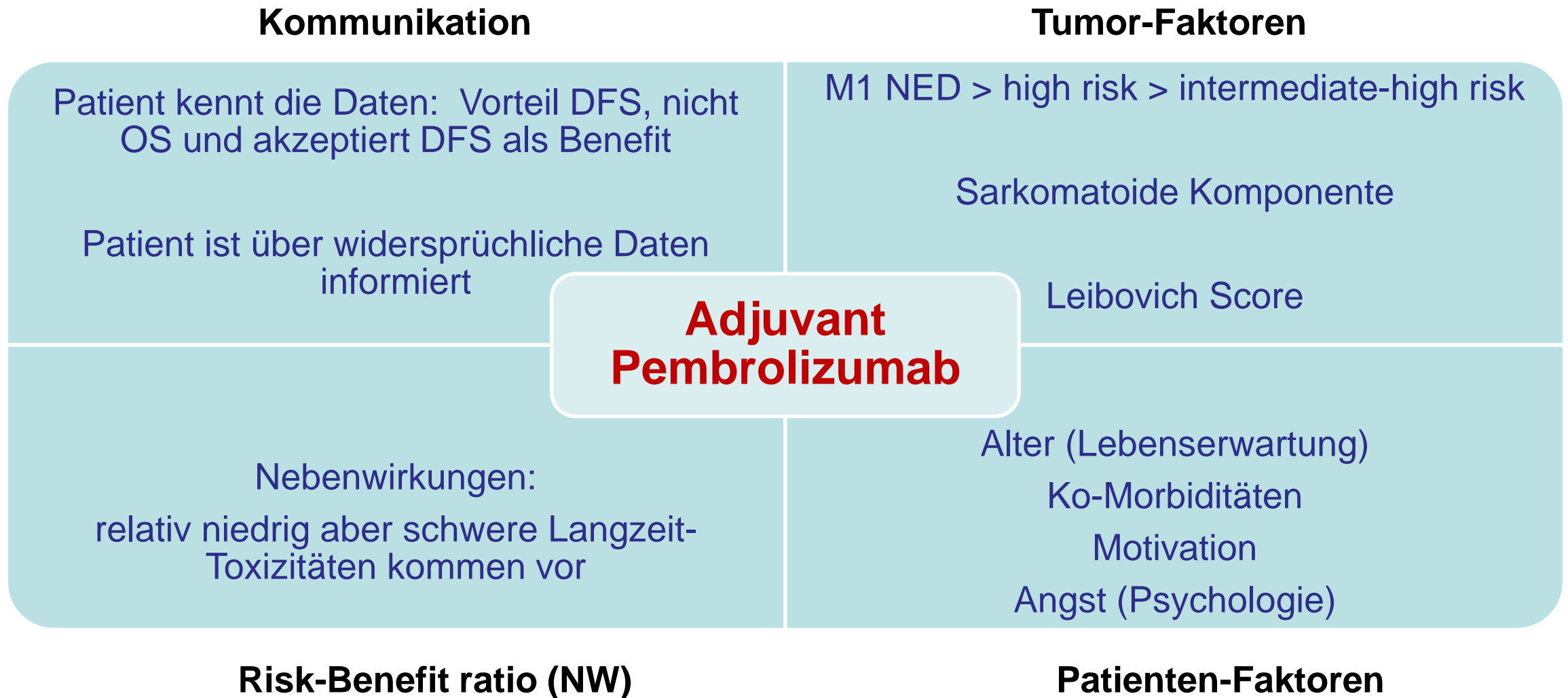


“no proven role for adjuvant therapy with pembrolizumab...”

Was sagen die Guidelines?

- **NCCN:** adjuvant Pembrolizumab als Therapiemöglichkeit
- **ESMO:** adjuvant Pembrolizumab als Therapiemöglichkeit
 - *„after careful patient counseling...“*
- **EAU:** schwache Empfehlung
 - *„discuss contradictory results, inform about risk of overtreatment and side effects...“*
- Approval:
 - FDA und EMA Zulassung
 - Keine Zulassung in der Schweiz (Swissmedic)

Entscheidungskriterien für adjuvant Pembrolizumab



Herausforderungen für die Zukunft

- Was macht man bei Patienten mit Rezidiv nach adjuvant Pembrolizumab?
- Studien mit (neuen) Kombinationen laufen
 - z.B. Belzutifan + Pembrolizumab (MK6482-022)
- Erneute Evaluation eines neoadjuvanten Ansatzes (perioperativ)
- Studien für nicht-hellzellige Nierenzellkarzinome
- Biomarker dringend gesucht!

Adjuvante Therapie beim Nierenzellkarzinom: ist die Debatte geklärt?



...hoffentlich nicht das Ende dieses Weges....



Danke für die Aufmerksamkeit

richard.cathomas@ksgr.ch