

Systemische behandeling van het niercelcarcinoom en spierinvasief blaascarcinoom

Tom van der Hulle
Internist-Oncoloog LUMC

Disclosure belangen Tom van der Hulle

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen / Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	<ul style="list-style-type: none">••••

Onderwerpen

RCC

- Adjuvante behandeling
- Verschillende combinatie behandelingen
- Belzutifan

UCC

- Neo-adjuvante therapie
- Adjuvant immunotherapie
- Behandeling mUCC
- Onderhoudsbehandeling avelumab
- Enfortumab Vedotin

Onderwerpen

RCC

- **Adjuvante behandeling**
- Verschillende combinatie behandelingen
- Belzutifan

UCC

- Neo-adjuvante therapie
- Adjuvant immunotherapie
- Behandeling mUCC
- Onderhoudsbehandeling avelumab
- Enfortumab Vedotin

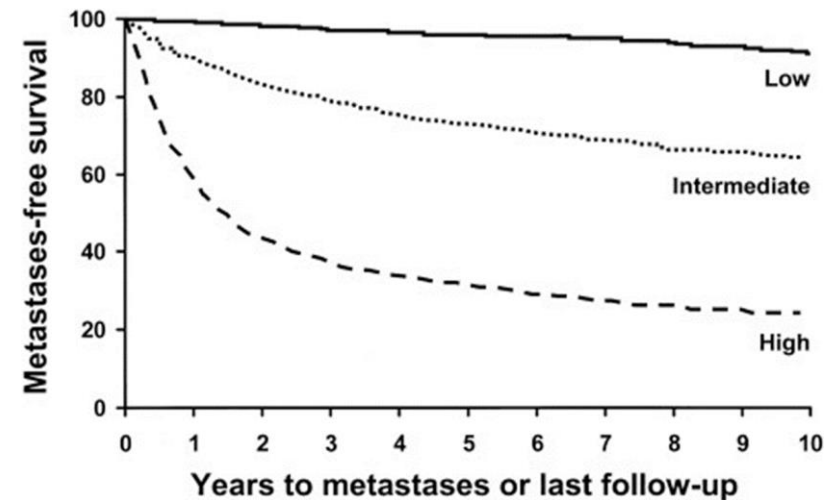
Adjuvante behandeling voor RCC nodig?

- Aanzienlijk risico op recidief / metastasen na chirurgie
- SSIGN score

Table 3. SSIGN score for localised RCC [19]

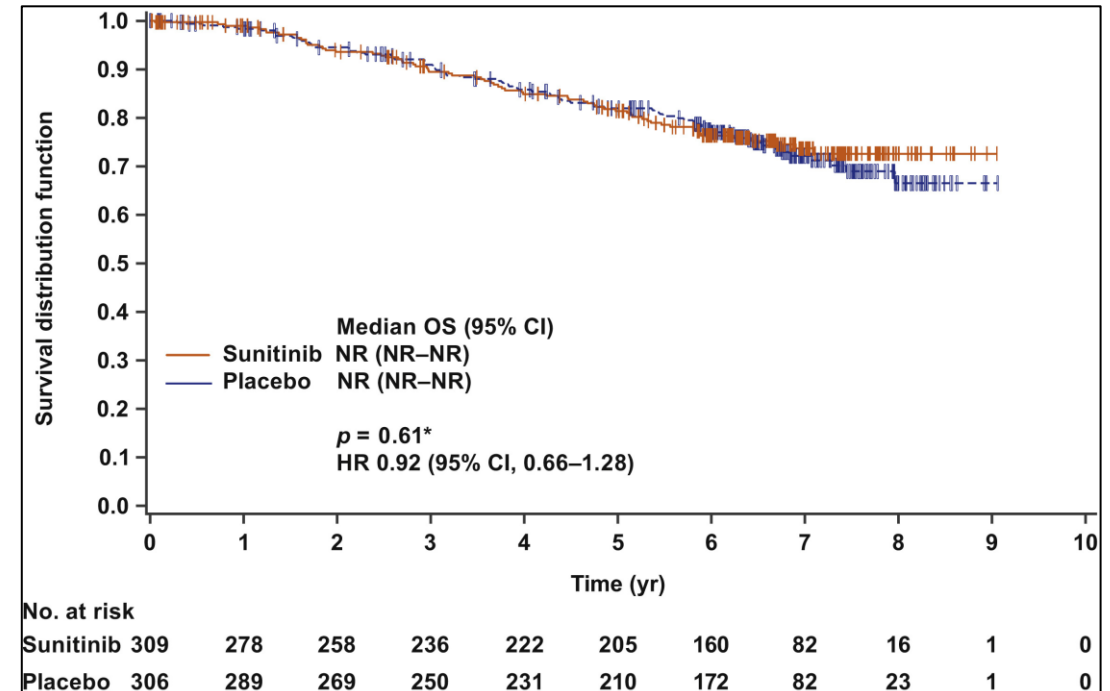
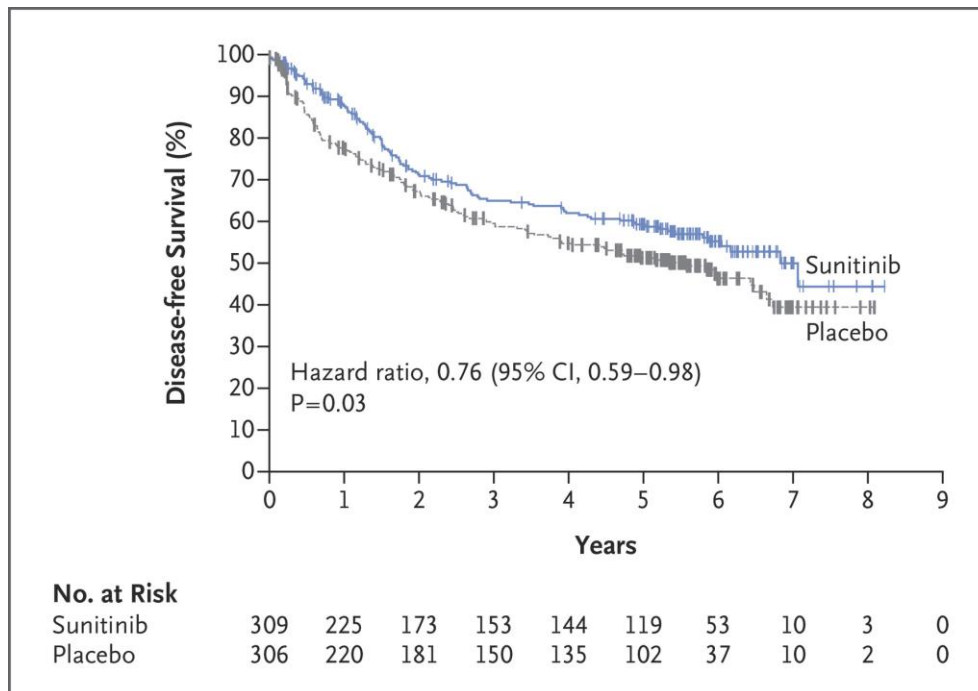
Feature		Score
Pathological T category of primary tumour (as per 2002 TNM staging)	pT1a	0
	pT1b	2
	pT2	3
	pT3a-pT3c	4
	pT4	4
Regional lymph node status (as per 2002 TNM staging)	pNx or pN0	0
	pN1 or pN2	2
Tumour size	<10 cm	0
	10 cm or more	1
Nuclear grade	1 or 2	0
	3	1
	4	3
Histological tumour necrosis	No	0
	Yes	1

Scores	Group	5-year metastasis-free survival rate (%)
0-2	Low risk	97.1
3-5	Intermediate risk	73.8
6 or more	High risk	31.2



Adjuvante behandeling met een TKI

- Sorafenib, en Axitinib niet effectief
- DFS winst van sunitinib, geen OS winst



Adjuvante immunotherapie?

- 5 studies:

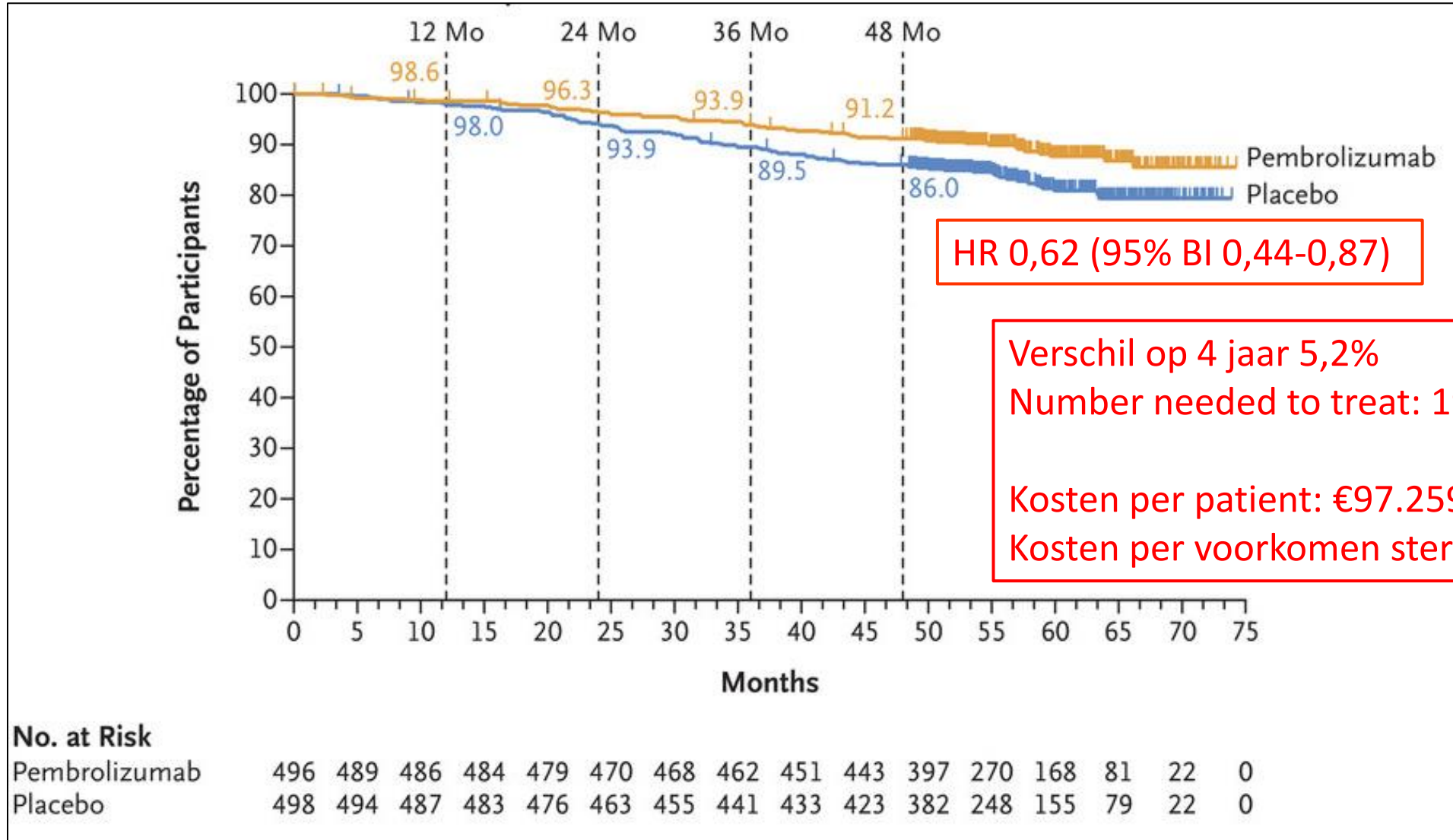
Keynote-564	Pembrolizumab
Immotion 010	Atezolizumab
CheckMate 914	Nivolumab +/- Ipilimumab
Prosper	Nivolumab
Rampart	Durvalumab +/- Tremelimumab

Adjuvante immunotherapie?

- 5 studies:

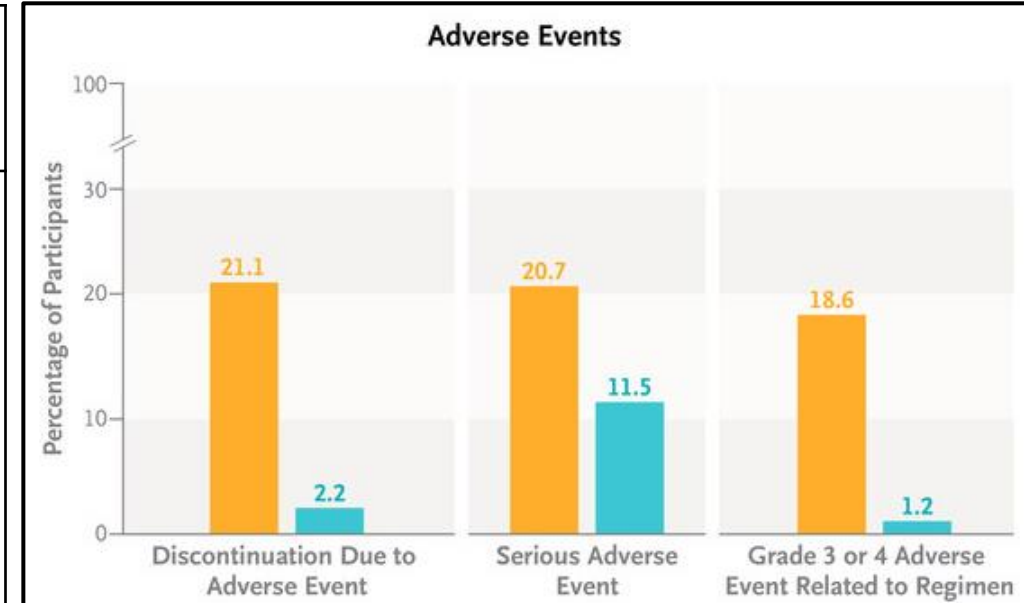
Keynote-564	Pembrolizumab
Immotion 010	Atezolizumab
CheckMate 914	Nivolumab +/- Ipilimumab
Prosper	Nivolumab
Rampart	Durvalumab +/- Tremelimumab

Pembrolizumab: verschil in OS



Bijwerkingen

	Pembrolizumab (n=488)
Graad ≥ 3	32%
Vroegtijdig gestopt vanwege bijwerkingen	21%
IO toxiciteit	36%
Prednison ≥ 40 mg noodzakelijk	8%
Hypothyreoïdie	21%
Hyperthyreoïdie	13%
Bijnierinsufficiëntie	n=10
Hypofysitis	n=2
IO gemedieerde longziekte	n=2



Optimale behandeling bij metastasen?

Table 2. Subsequent Anticancer Therapy for Renal-Cell Carcinoma among Participants Who Received Subsequent Therapy (Intention-to-Treat Population).*

Subsequent Anticancer Therapy	Pembrolizumab (N = 132)	Placebo (N = 172)
	<i>number/total number (percent)</i>	
Drug therapy	105/132 (79.5)	145/172 (84.3)
Anti-PD-1 or anti-PD-L1 therapy [†]	43/105 (41.0)	101/145 (69.7)
VEGF- or VEGF receptor-targeted therapy [‡]	97/105 (92.4)	123/145 (84.8)
Other [§]	32/105 (30.5)	60/145 (41.4)
Radiation therapy	32/132 (24.2)	34/172 (19.8)
Surgery	36/132 (27.3)	50/172 (29.1)

Onderwerpen

RCC

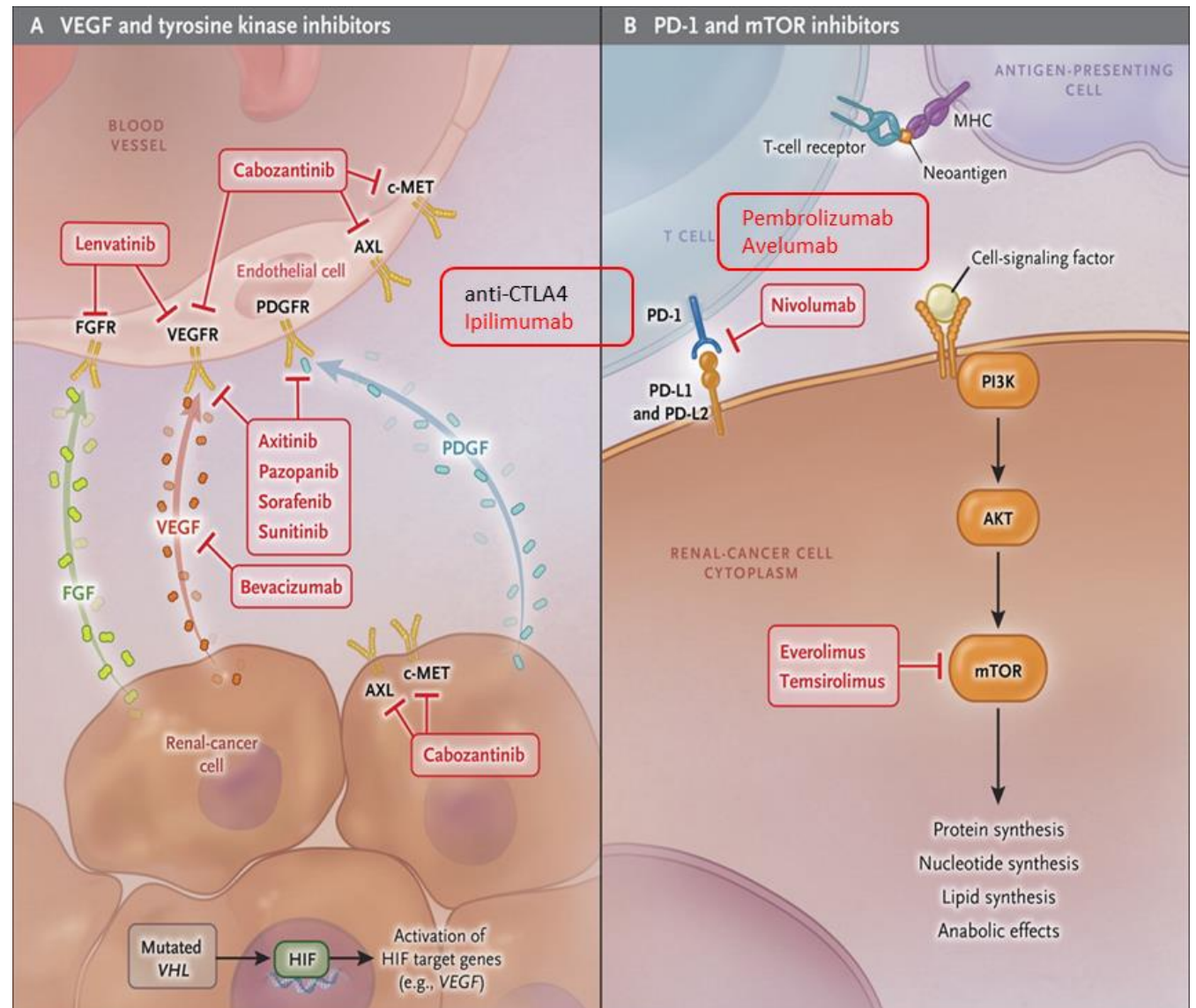
- Adjuvante behandeling
- **Verschillende combinatie behandelingen**
- Belzutifan

UCC

- Neo-adjuvante therapie
- Adjuvant immunotherapie
- Behandeling mUCC
- Onderhoudsbehandeling avelumab
- Enfortumab Vedotin

Behandeling mRCC

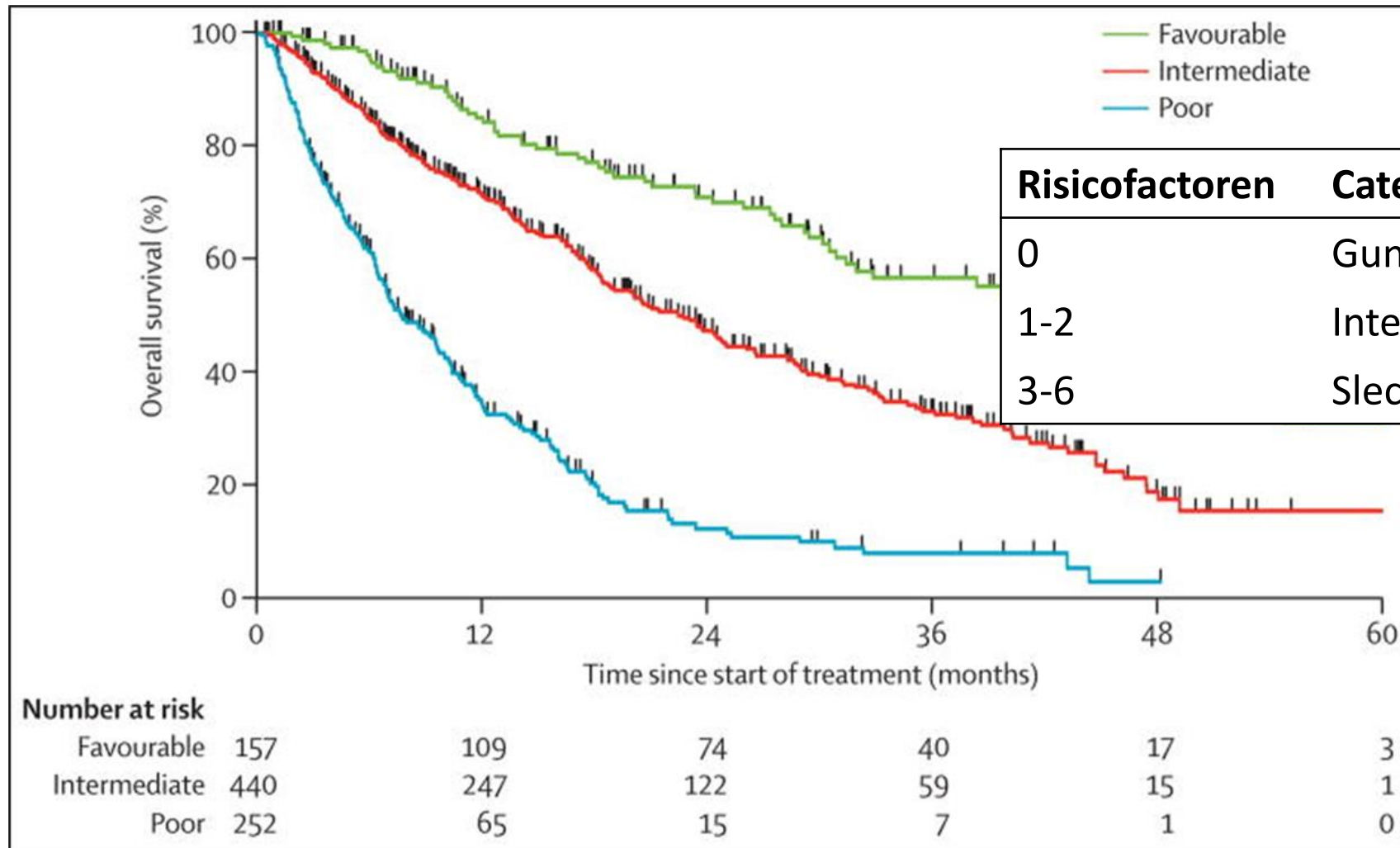
- Immunotherapie
 - Anti-PD-(L)1
 - Anti-CTLA-4
- TKI's
 - 1^e lijn:
 - Pazopanib
 - Sunitinib
 - Axitinib
 - 2^e lijn:
 - Cabozantinib
 - Lenvatinib (+ everolimus)
- mTOR inhibitor
 - Everolimus



Prognose

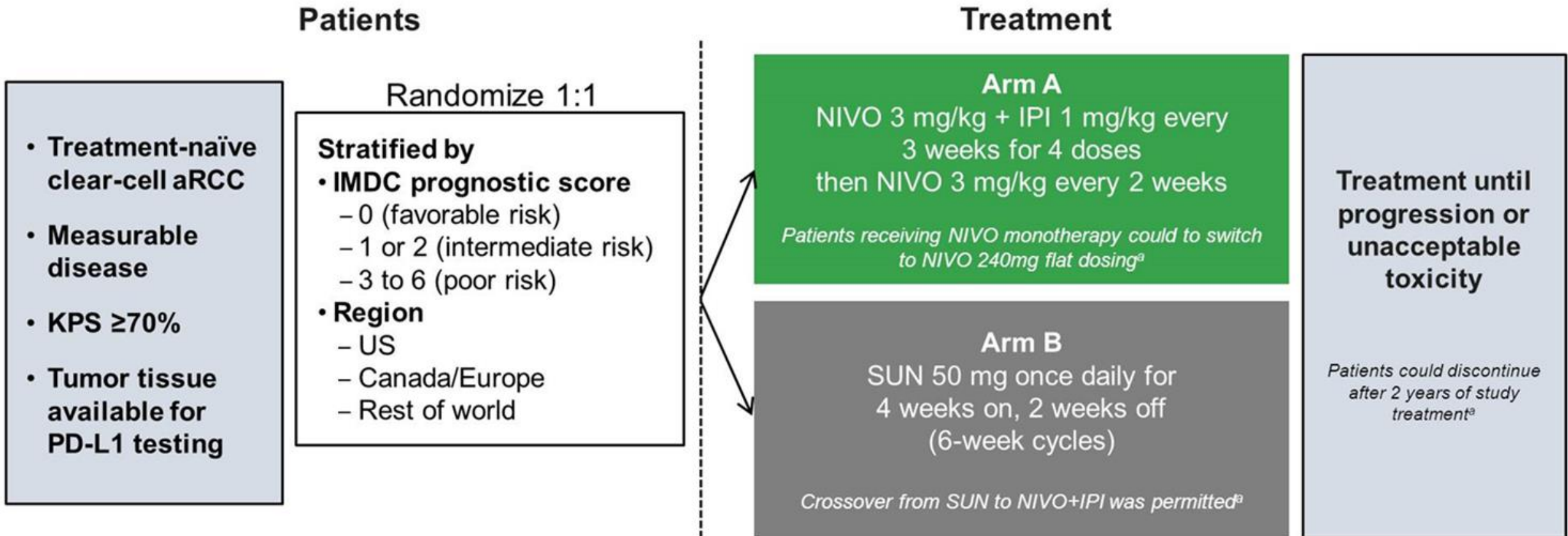
IMDC score
Karnofsky performance status <80%
Anemie
Tijd tussen diagnose en behandeling <1 jaar
Hypercalciëmie
Trombocytose
Verhoogd aantal neutrofielen

Prognose bij start systeemtherapie

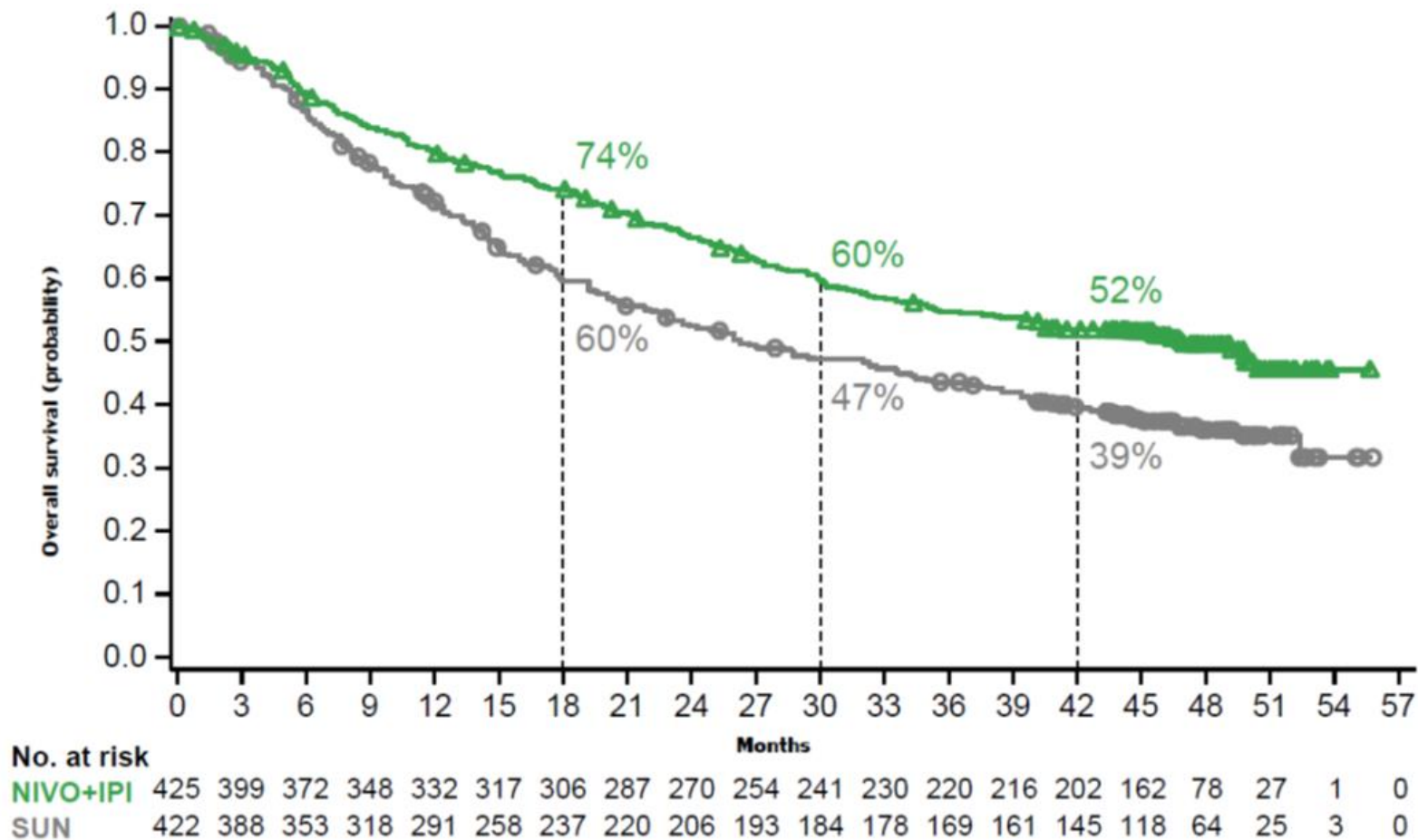


Risicofactoren	Categorie	Mediane overleving
0	Gunstig	43,2 maanden
1-2	Intermediair	22,5 maanden
3-6	Slecht	7,8 maanden

Nivolumab + Ipilimumab

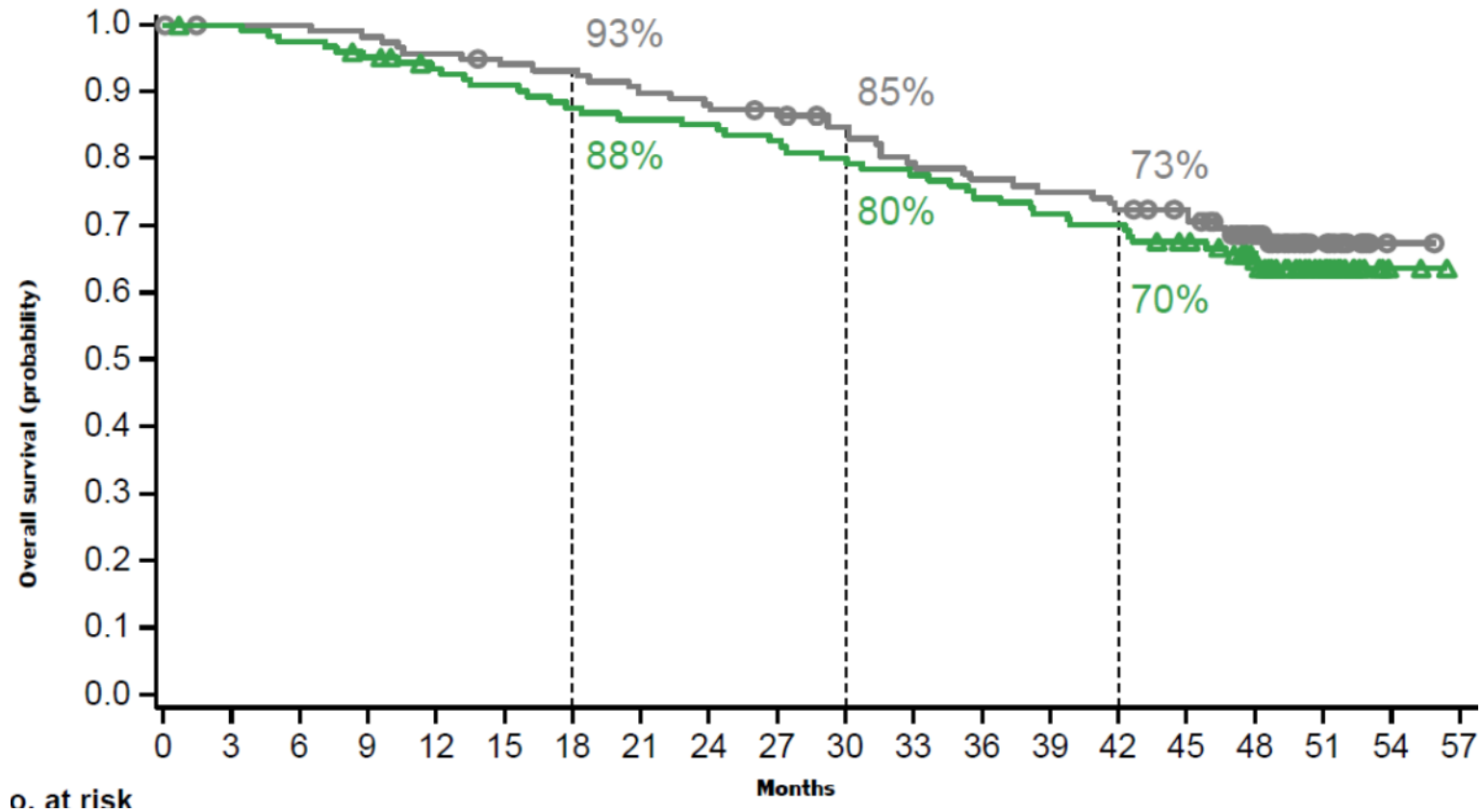


OS intermediaire en slechte prognose groep



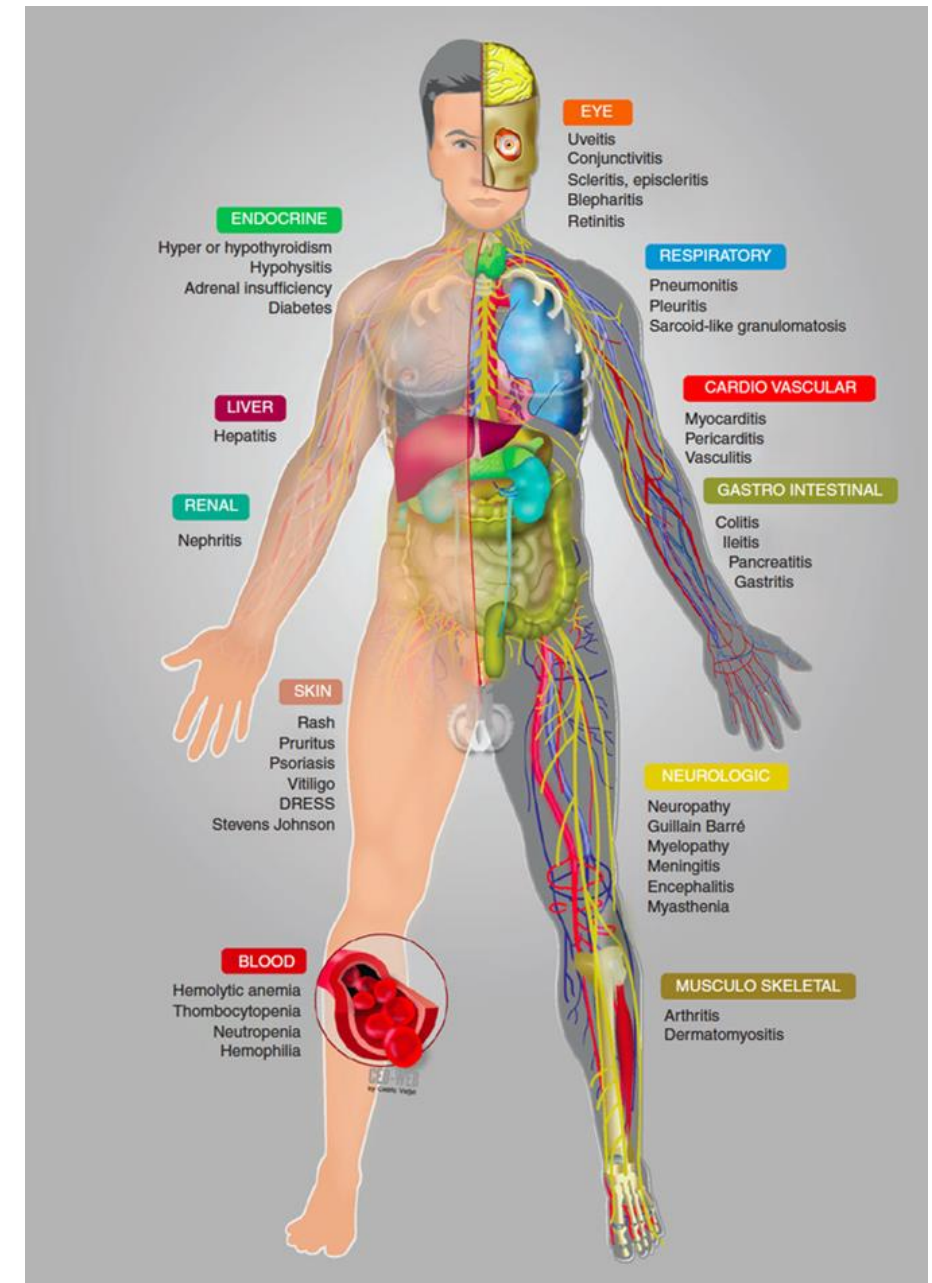
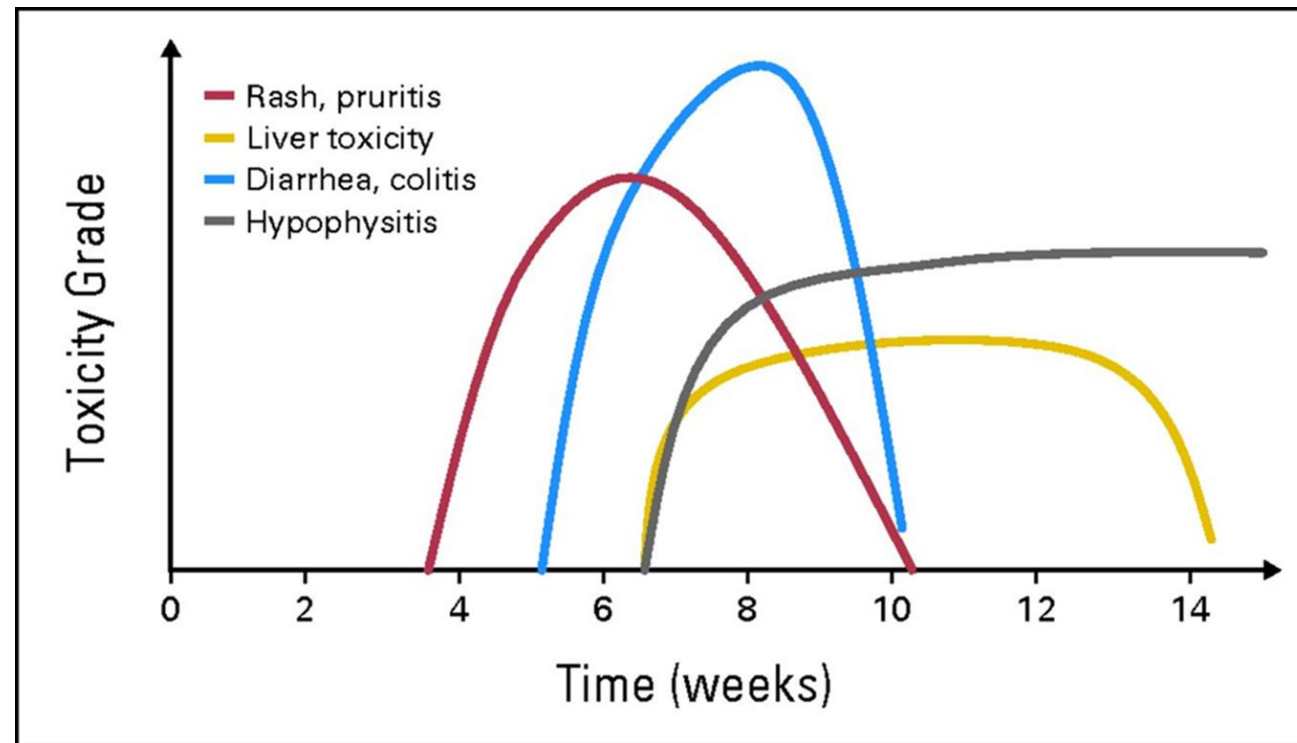
Minimum follow-up	OS	NIVO+IPI N = 425	SUN N = 422
17.5 mo ¹	Median, mo (95% CI)	NR (28.2–NE)	26.0 (22.1–NE)
	HR (99.8% CI)	0.63 (0.44–0.89) <i>P</i> < 0.001	
30 mo ²	Median, mo (95% CI)	NR (35.6–NE)	26.6 (22.1–33.4)
	HR (95% CI)	0.66 (0.54–0.80) <i>P</i> < 0.0001	
42 mo	Median, mo (95% CI)	47.0 ^a (35.6–NE)	26.6 (22.1–33.5)
	HR (95% CI)	0.66 (0.55–0.80) <i>P</i> < 0.0001	

OS goede prognose groep



Minimum follow-up	OS	NIVO+IPI N = 125	SUN N = 124
17.5 mo ^{1,a}	Median, mo (95% CI)	NR (NE)	NR (NE)
	HR (99.8% CI)	1.45 (0.51–4.12) P = 0.27	
30 mo ²	Median, mo (95% CI)	NR (NE)	NR (NE)
	HR (95% CI)	1.22 (0.73–2.04) P = 0.44	
42 mo	Median, mo (95% CI)	NR (NE)	NR (NE)
	HR (95% CI)	1.19 (0.77–1.85) P = 0.44	

Bijwerkingen IO



Bijwerkingen TKI's

- Maag-darm klachten
 - Diarree
- Hypertensie
- Ontkleuring van de haren
- Vermoeidheid
- Huidafwijkingen
- Hypothyreoïdie
- Beenmergdepressie
- Leverenzymstoornissen



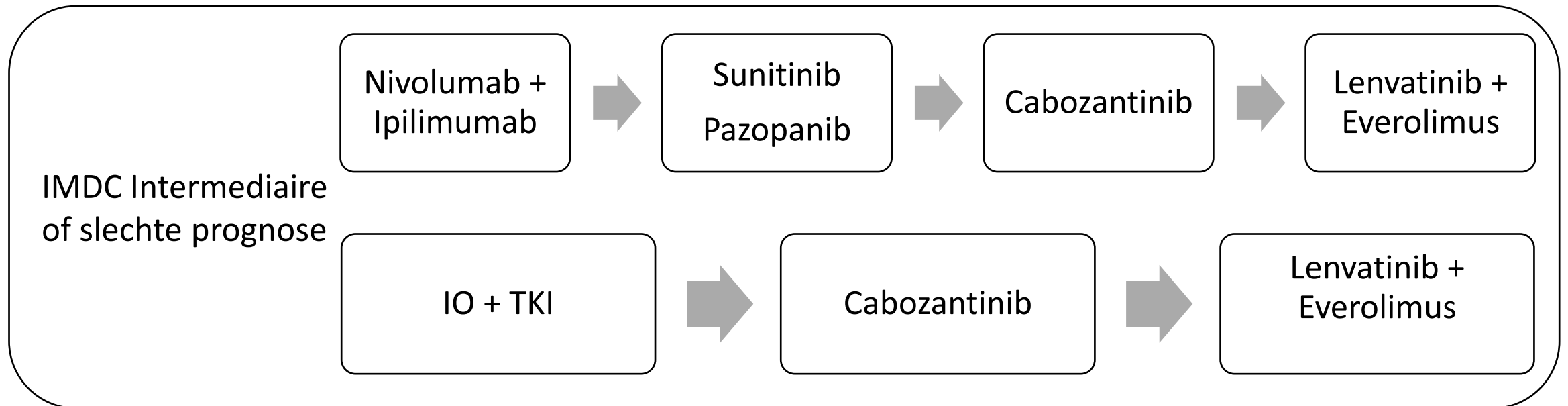
Inmiddels veel nieuwe opties

	Optie	Bijzonderheden
Dubbele IO	Nivolumab + Ipilimumab	Langste follow-up
TKI	Cabozantinib	Kleine fase 2 studie
IO + TKI	Pembrolizumab + Axitinib	Was duurder, vaak niet vergoed
	Avelumab + Axitinib	Pas recent OS data, voorlopig positief advies
	Nivolumab + Cabozantinib	Effectief, toxisch, wat erna?
	Pembrolizumab + Lenvatinib	Effectief, toxisch, wat erna?

Overwegingen

- Alle opties vergeleken met sunitinib
- Onduidelijk welke combinatie het beste is
- Triple therapie erg toxisch, iets betere PFS, OS nog niet bekend
- IMDC goede prognose groep: geen voordeel combinatie behandeling
- Ipilimumab (anti-CTLA-4) alleen in 1^e lijn met nivolumab
- Zoveel mogelijk tegelijk of na elkaar?
- Kosten

Huidige behandeling mRCC



Onderwerpen

RCC

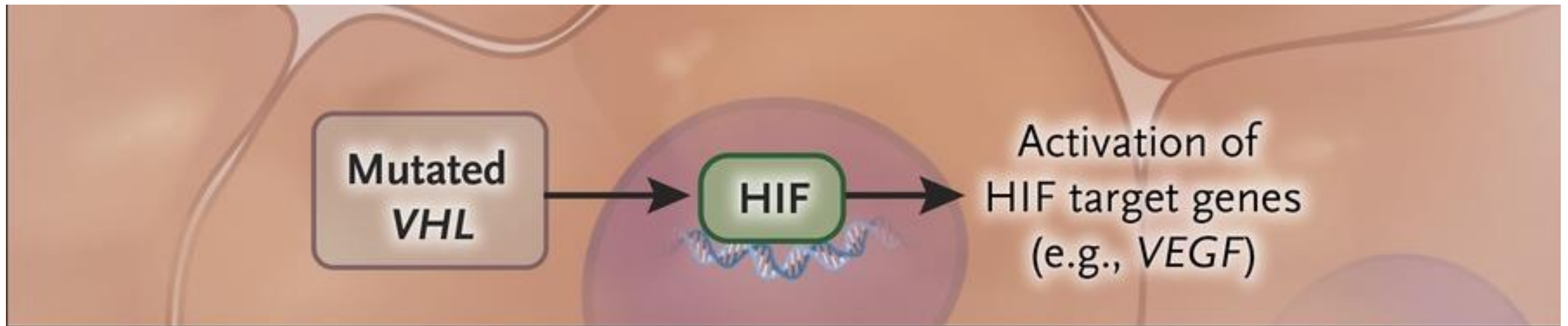
- Adjuvante behandeling
- Verschillende combinatie behandelingen
- **Belzutifan**

UCC

- Neo-adjuvante therapie
- Adjuvant immunotherapie
- Behandeling mUCC
- Onderhoudsbehandeling avelumab
- Enfortumab Vedotin

Belzutifan

- HIF2 α -remmer



Litespark-005: study design

- Inclusieperiode: maart 2020 – januari 2022

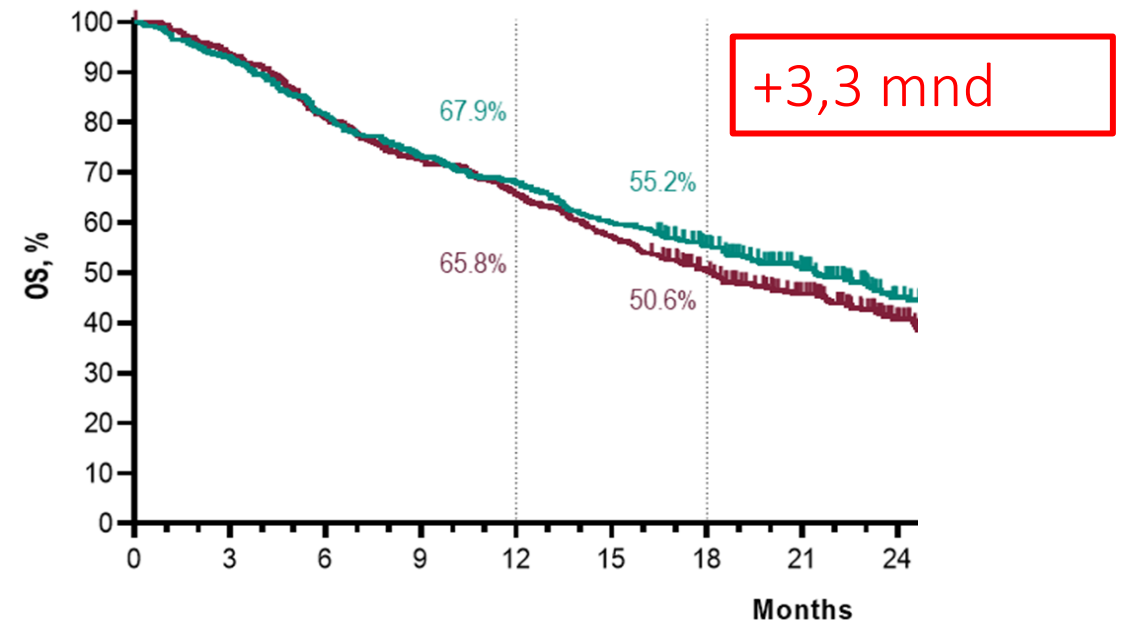
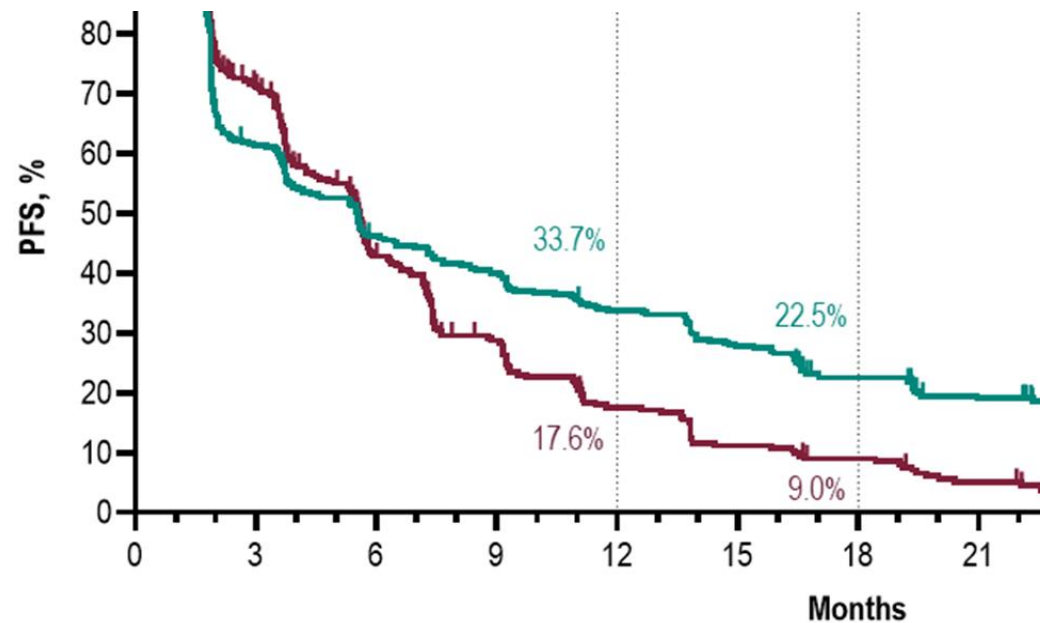
Key Eligibility Criteria

- Unresectable, locally advanced or metastatic clear cell RCC
- Disease progression after 1-3 prior systemic regimens, including ≥ 1 anti-PD-(L)1 mAb and ≥ 1 VEGFR-TKI
- Karnofsky Performance Status score $\geq 70\%$



PFS en OS

	Belzutifan	Everolimus	HR
mPFS (mnd)	5,6 (3,8-6,5)	5,6 (4,8-5,8)	0,74 (0,63-0,88)
mOS (mnd)	21,4 (18,2-24,3)	18,1 (15,8-21,8)	0,88 (0,73-1,07)



Moeten we dit voorschrijven?

PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling

Palliatief, effectiviteit

mOS in controlegroep \leq 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 12 weken en HR < 0,70	+
mOS in controlegroep > 12 maanden	• winst totale overleving (OS) • winst progressievrije overleving (PFS)	> 16 weken en HR < 0,70 > 16 weken en HR < 0,70	+ +

16 mei 2023

NFK vindt besluit van de NVMO en NVALT voor aanpassing van de PASKWIL criteria onacceptabel

VIJF VRAGEN

Lat omhoog bij nieuwe kankermedicijnen: patiënt moet er minstens vier maanden langer door leven

Oncologen gaan strenger oordelen over nieuwe kankermedicijnen, zo is deze week duidelijk geworden. Bij ongeneeslijk zieke patiënten met een levensverwachting van een jaar of langer moet het medicijn het leven verlengen met minimaal vier maanden in plaats van drie. Patiëntenverenigingen reageren boos.

Onderwerpen

RCC

- Adjuvante behandeling
- Verschillende combinatie behandelingen
- Belzutifan

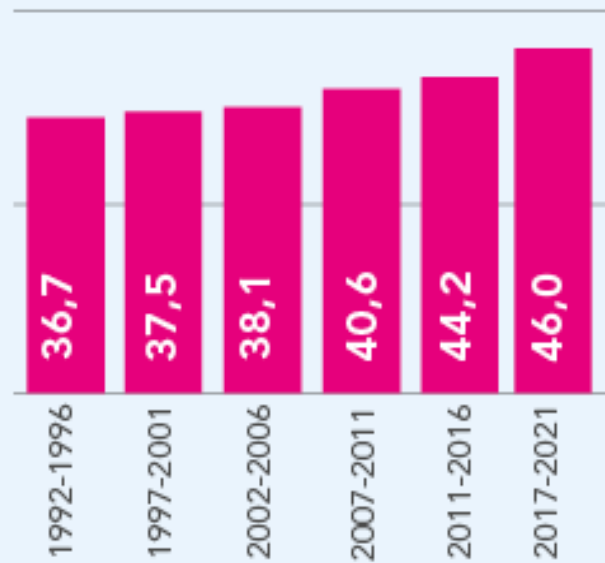
UCC

- **Neo-adjuvante therapie**
- Adjuvant immunotherapie
- Behandeling mUCC
- Onderhoudsbehandeling avelumab
- Enfortumab Vedotin

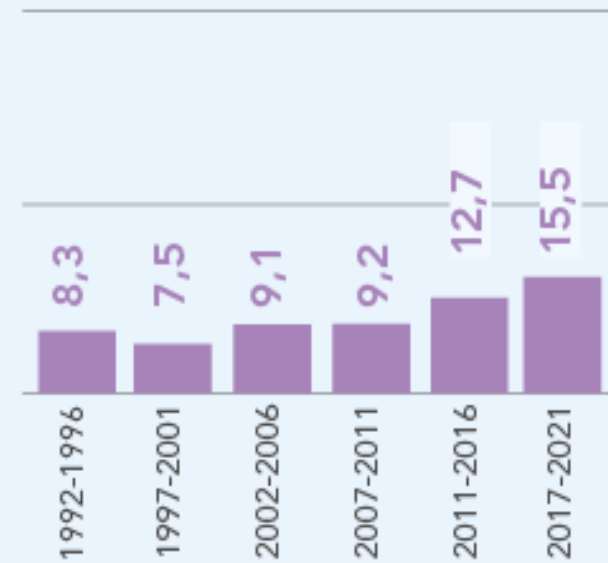
Prognose spierinvasief blaascarcinoom

Relatieve overleving per diagnoseperiode (5 jaar) van patiënten met blaaskanker in Nederland

spierinvasieve blaaskanker



gevorderde blaaskanker



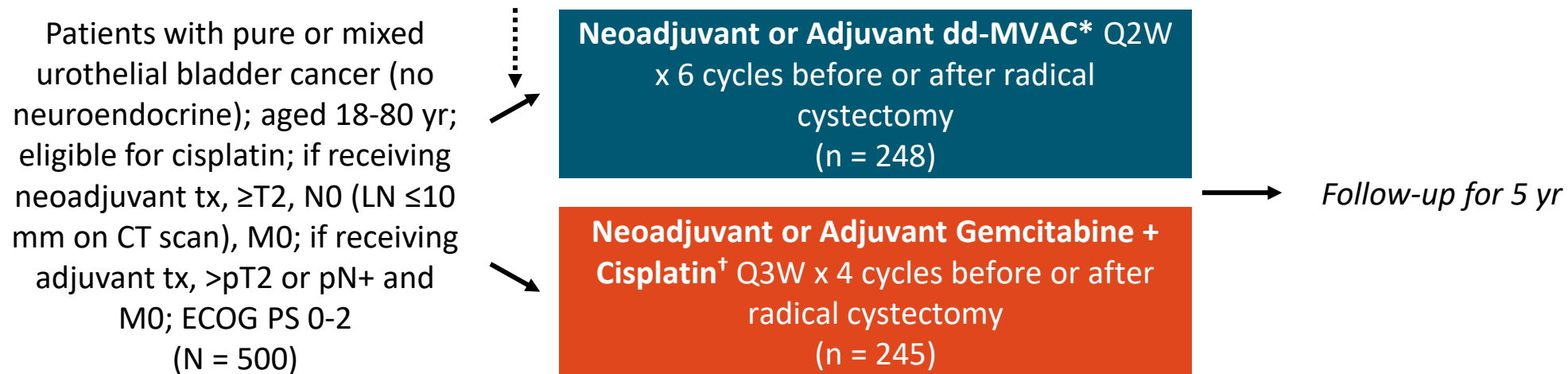
Neo-adjuvante chemotherapie?

- Bij T3, N+, lymfangio-invasieve groei
- Cisplatin bevattend schema
- Absolute winst 5-8%
- Meest gebruikt:
 - 3-4x Gemcitabine + Cisplatin (70 mg/m²) à 3 wk
 - 4-6x ddMVAC (MTX, Vinblastine, Doxorubicine, Cisplatin 70 mg/m²) à 2 wk

VESPER trial

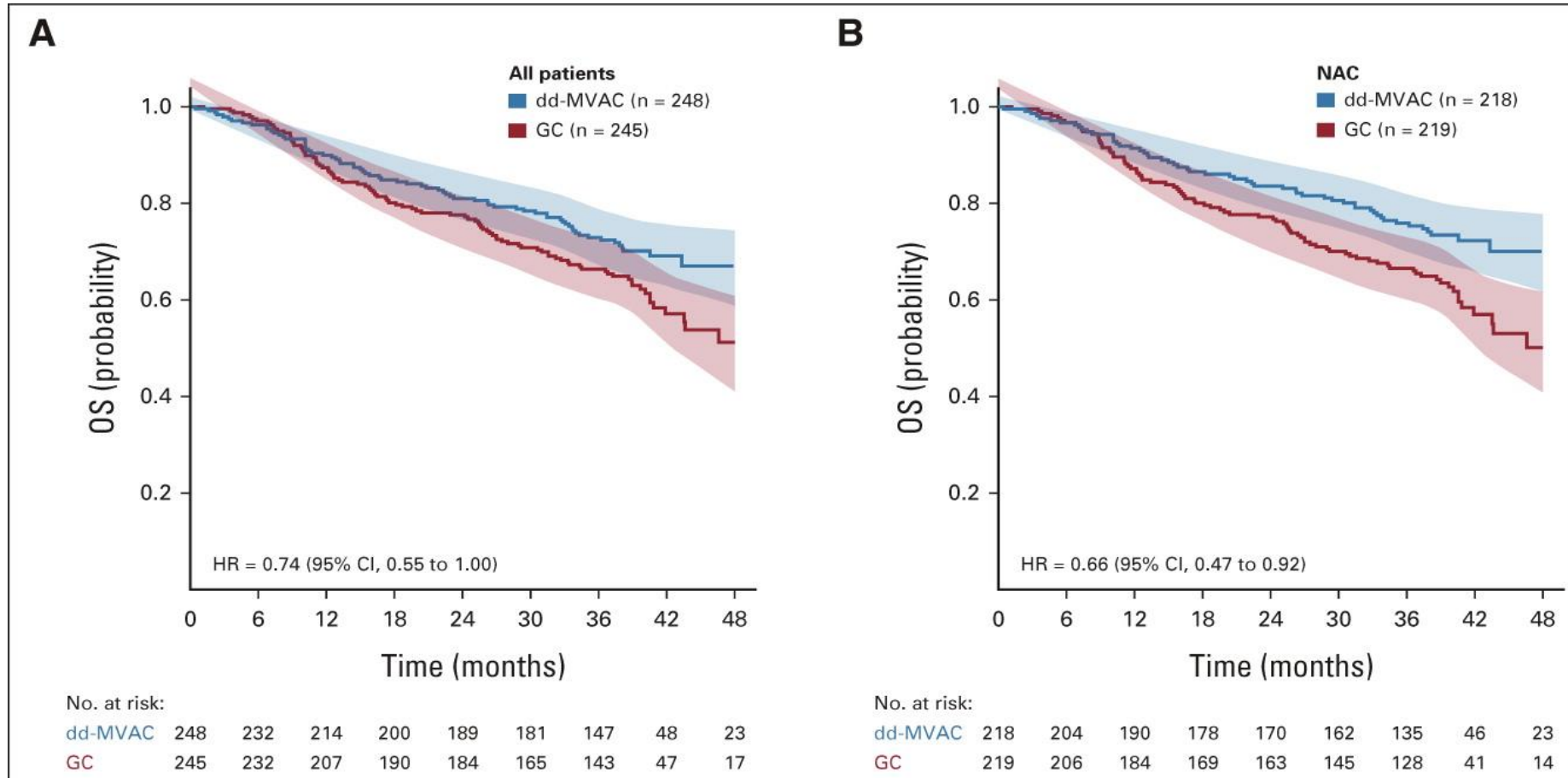
- Gerandomiseerde fase 3 studie in Frankrijk (2013-2018)

Stratified by chemotherapy type (neoadjuvant vs adjuvant), LN involvement (yes vs no)



- Primaire eindpunt: PFS na 3 jaar

Totale overleving

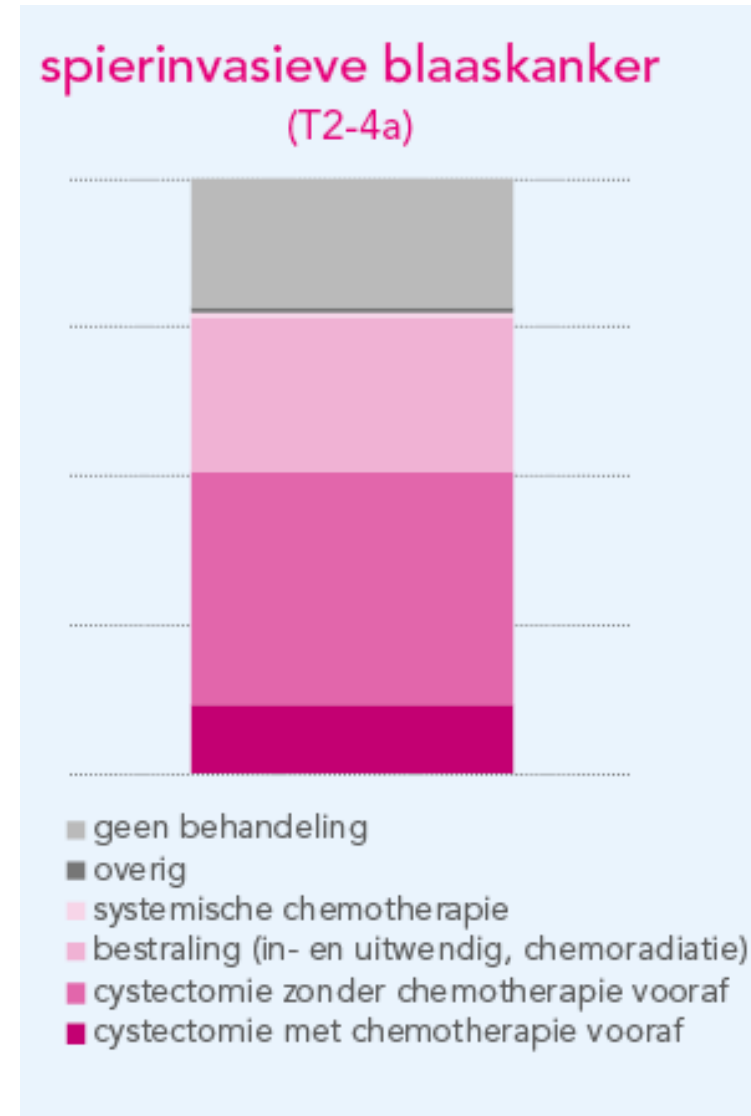


Conclusies

- ddMAC lijkt iets effectiever dan GC
- Maar: duur behandeling gelijk, dosering (cisplatin) verschillend
- Jonge patiënt, goede conditie: voorkeur ddMVAC

Behandeling spierinvasief blaascarcinoom

- Dagelijkse praktijk vaak anders
- Immunotherapie?
- Enfortumab Vedotin?



Onderwerpen

RCC

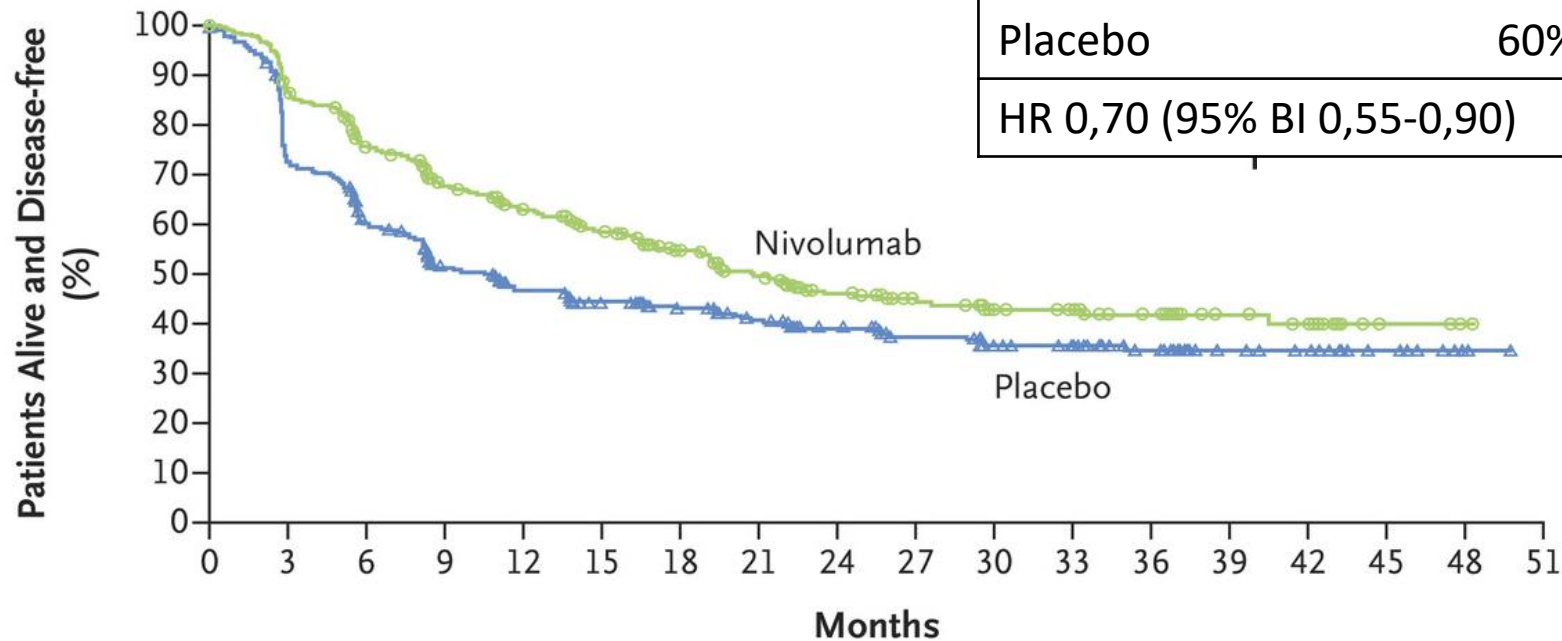
- Adjuvante behandeling
- Verschillende combinatie behandelingen
- Belzutifan

UCC

- Neo-adjuvante therapie
- **Adjuvant immunotherapie**
- Behandeling mUCC
- Onderhoudsbehandeling avelumab
- Enfortumab Vedotin

Adjuvant immunotherapie?



- 1 jaar adjuvant Nivolumab
- Betekent uitstel ook afstel?



	DFS 6 mnd	DFS 12 mnd
Nivolumab	75%	63%
Placebo	60%	47%
HR 0,70 (95% BI 0,55-0,90)		

Subgroepen

- Neo-adjuvante chemotherapie

Previous neoadjuvant cisplatin therapy				
Yes	308	70/153	100/155	
No	401	100/200	104/201	

- PD-L1 positief

PD-L1 expression level at baseline				
≥1%	280	55/139	79/141	
<1%	419	114/210	120/209	

Onderwerpen

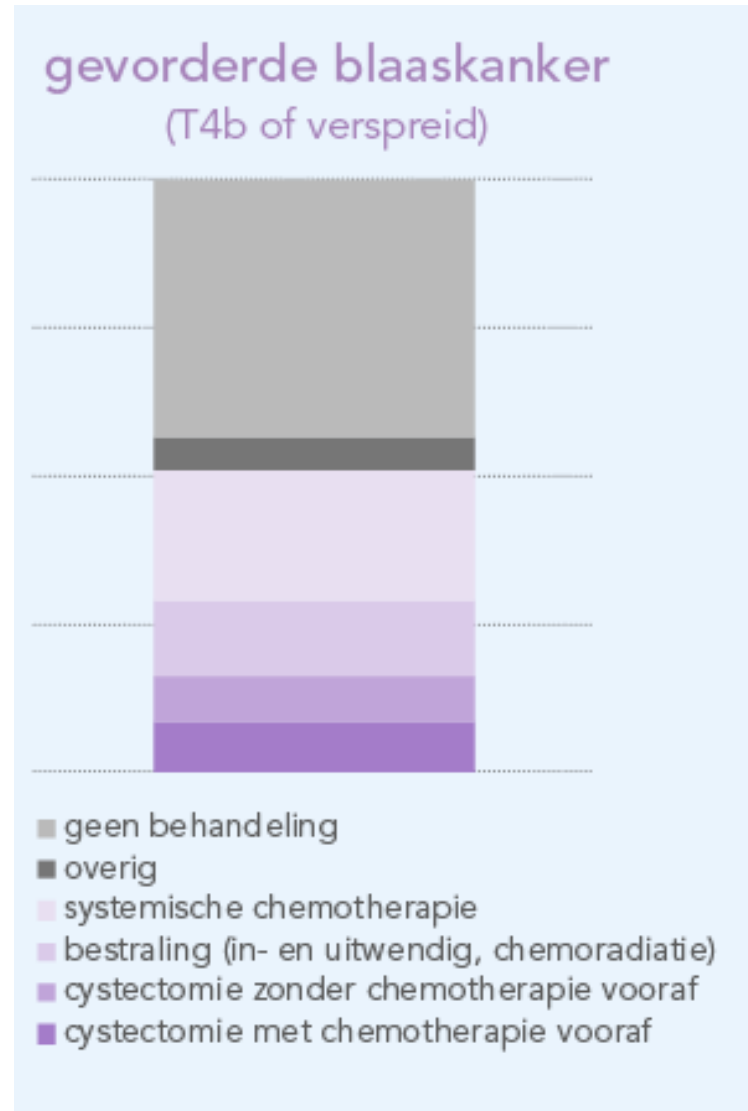
RCC

- Adjuvante behandeling
- Verschillende combinatie behandelingen
- Belzutifan

UCC

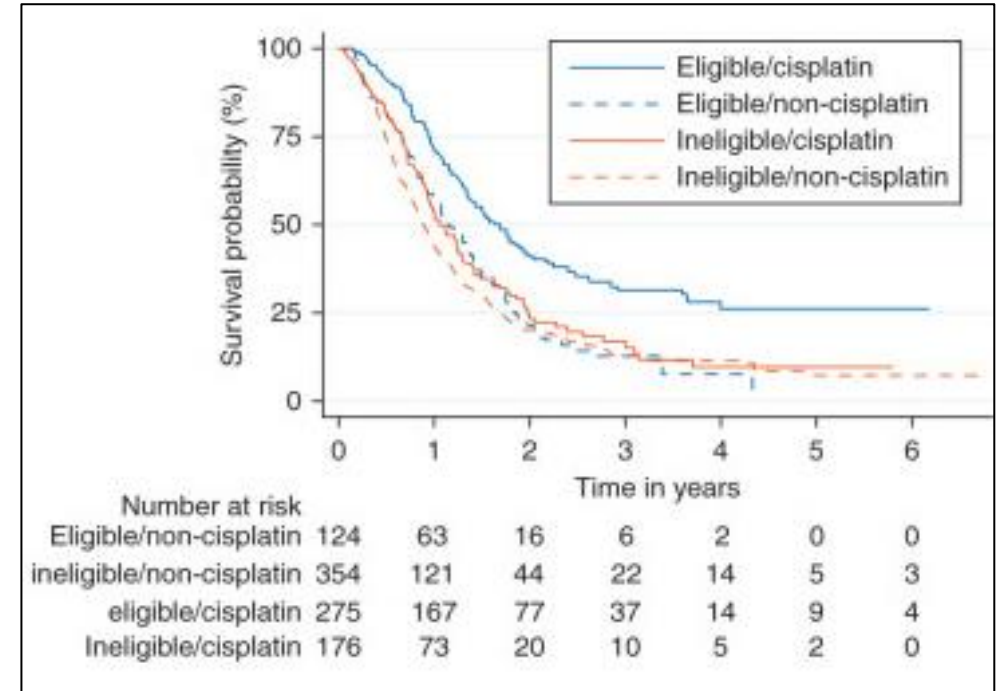
- Neo-adjuvante therapie
- Adjuvant immunotherapie
- **Behandeling mUCC**
- Onderhoudsbehandeling avelumab
- Enfortumab Vedotin

Behandeling mUCC



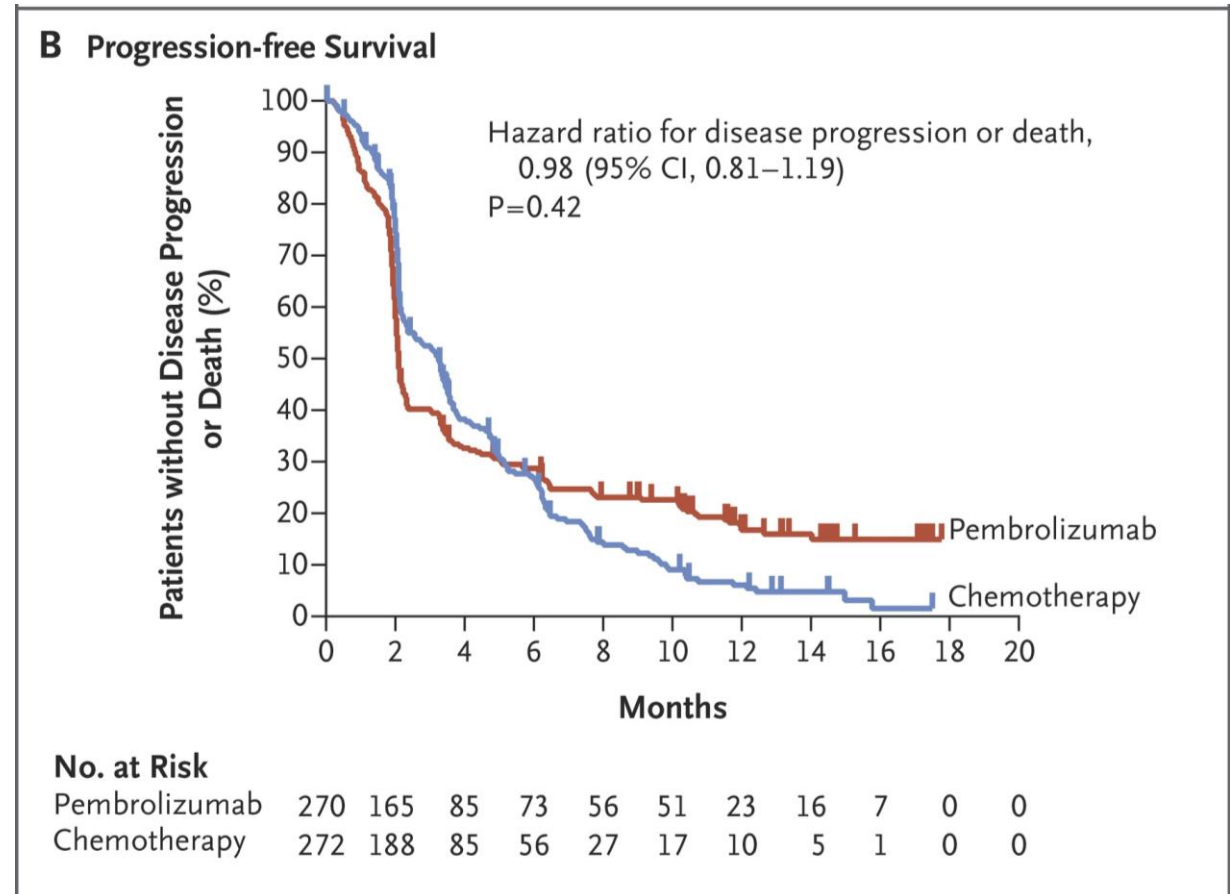
Behandeling mUCC

- Chemotherapie
 - Gemcitabine
 - Cisplatin / Carboplatin
- Bij voorkeur cisplatin
- Vrij vaak respons
- Vaak weer snel progresie na afronding



2e lijns behandeling Pembrolizumab

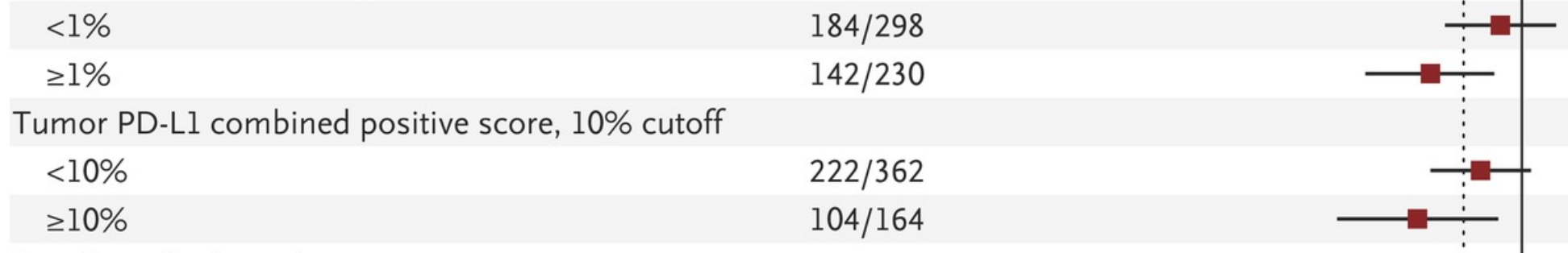
- Progressie na chemotherapie
- Respons rate 21%
- Heel soms langdurig



Als chemotherapie geen optie is?

- Verstandig om behandeling te starten?
- Immunotherapie alleen bij CPS>10

Tumor PD-L1 combined positive score, 1% cutoff



Onderwerpen

RCC

- Adjuvante behandeling
- Verschillende combinatie behandelingen
- Belzutifan

UCC

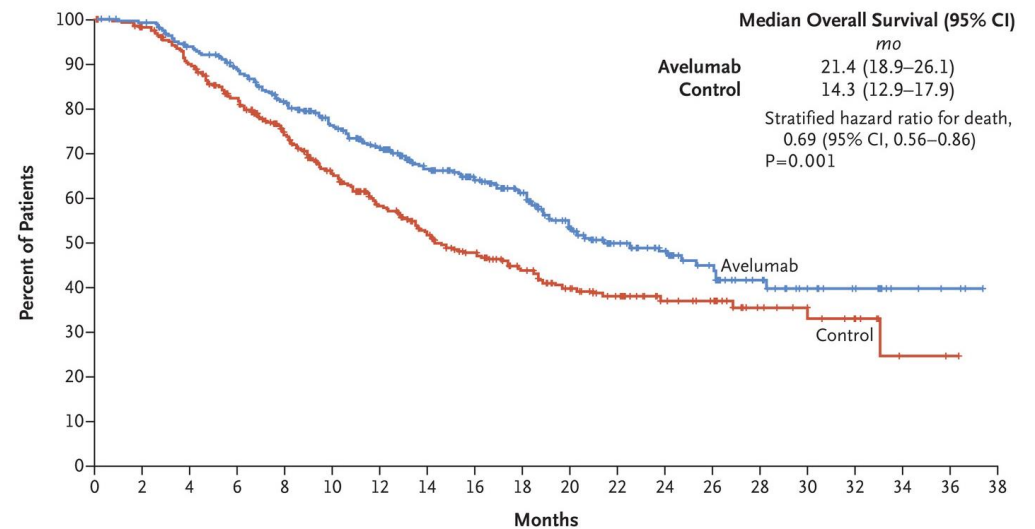
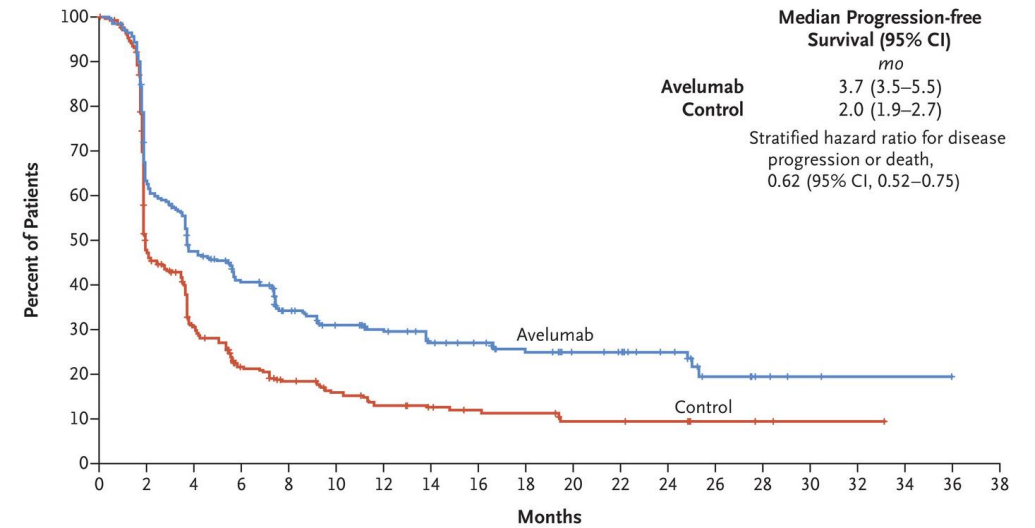
- Neo-adjuvante therapie
- Adjuvant immunotherapie
- Behandeling mUCC
- **Onderhoudsbehandeling avelumab**
- Enfortumab Vedotin

Onderhoudstherapie Avelumab

- Niet wachten tot progressie, direct door met Avelumab
 - Bij stabiele ziekte of respons
- Misschien effectiever?
 - Neo-antigenen
 - Minder uitgebreide ziekte
 - Iets betere uitgangspositie

Onderhoudstherapie Avelumab

- Mediane PFS 3,7 vs 2,0 maanden
- Mediane overleving 21 vs 14 maanden



Overwegingen

- IO bij progressie lang niet altijd gegeven
- Optimale behandelduur onzeker
- AVESHORT studie (Erasmus MC)
 - 6 maanden behandeling

Onderwerpen

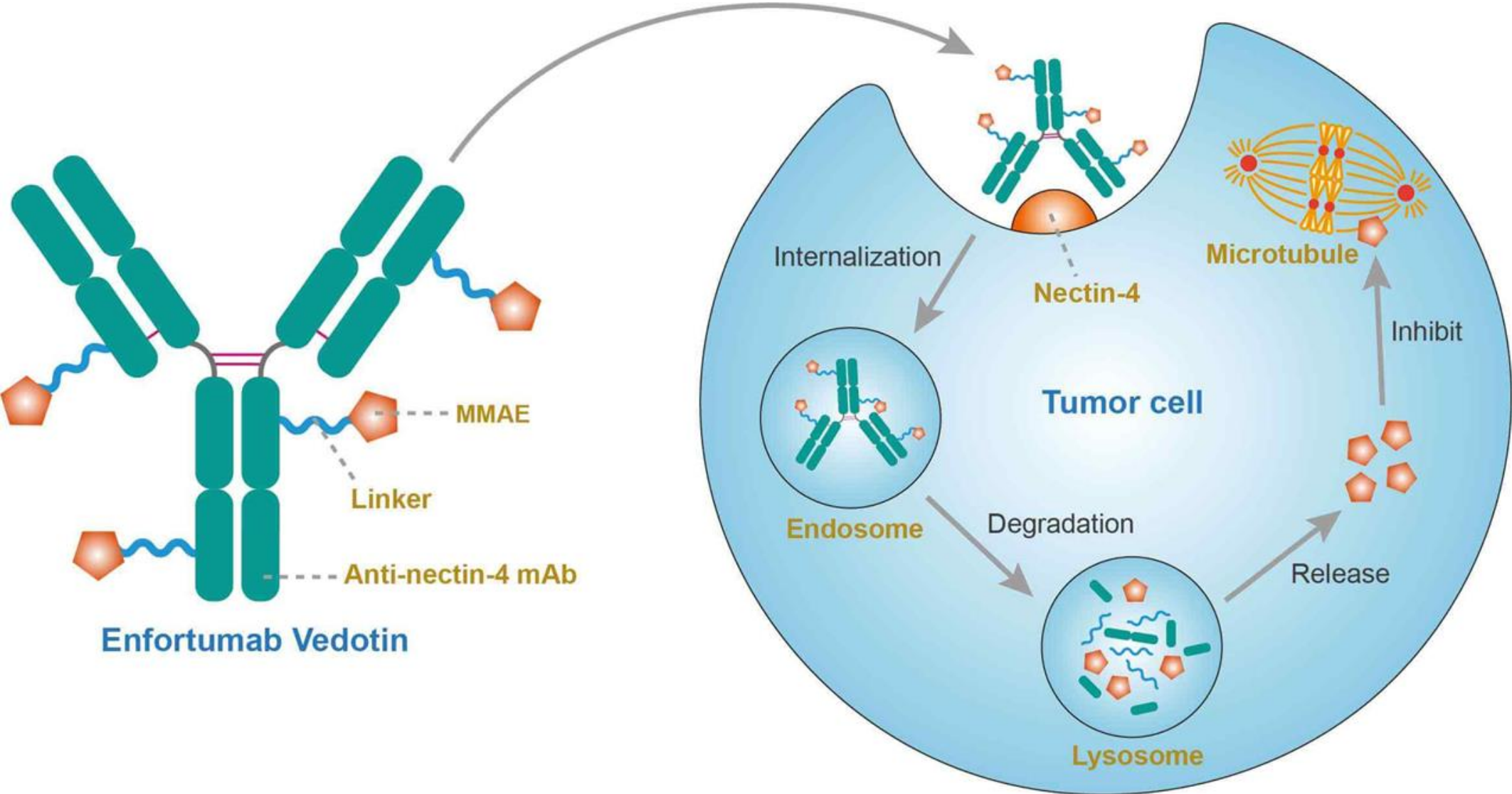
RCC

- Adjuvante behandeling
- Verschillende combinatie behandelingen
- Belzutifan

UCC

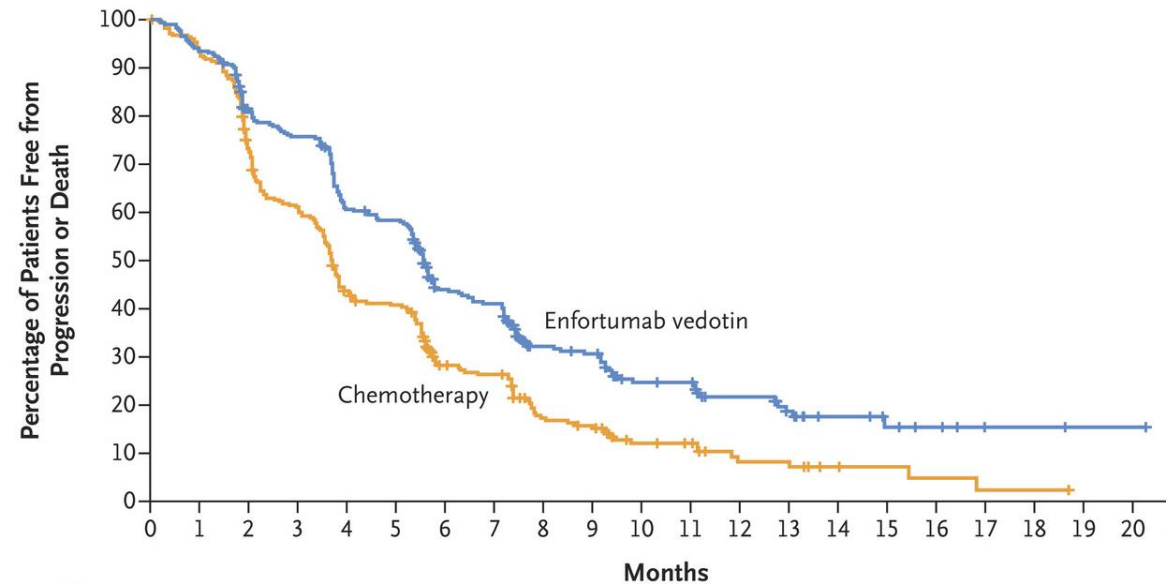
- Neo-adjuvante therapie
- **Adjuvant immunotherapie**
- Behandeling mUCC
- Onderhoudsbehandeling avelumab
- **Enfortumab Vedotin**

Enfortumab Vedotin



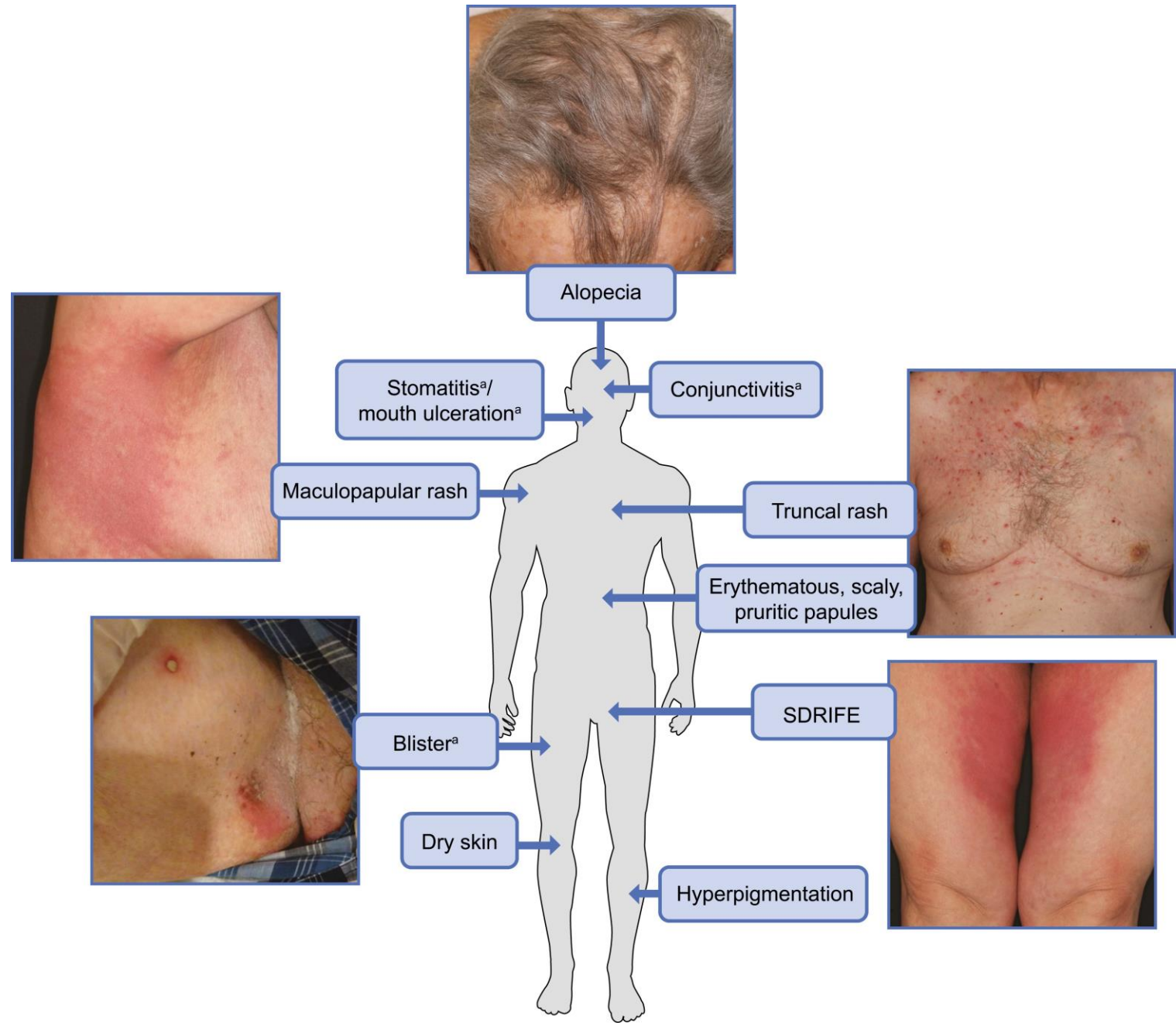
Enfortumab Vedotin

- Infuus dag 1, 8, 15 à 4 weken
- Respons rate 41%
- Mediane PFS 5,6 vs 3,7 maanden
- Mediane OS 13 vs 9 maanden

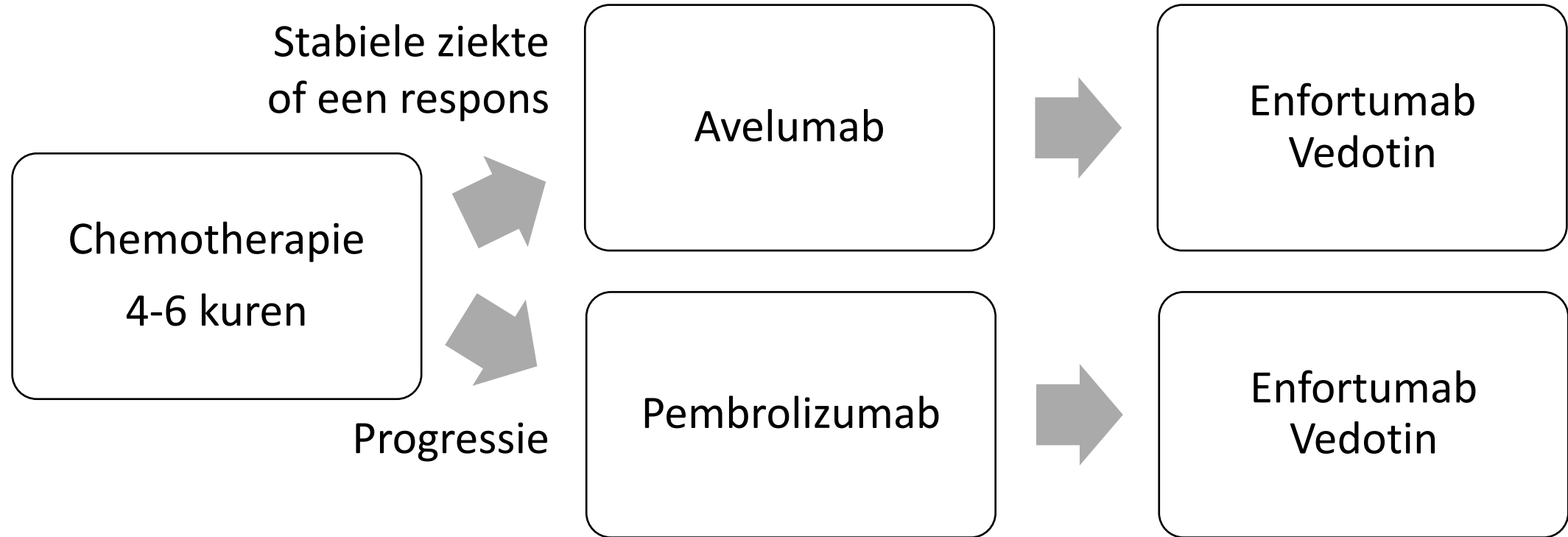


Bijwerkingen

- Neuropathie
- Ontregeling DM
- Huidafwijkingen

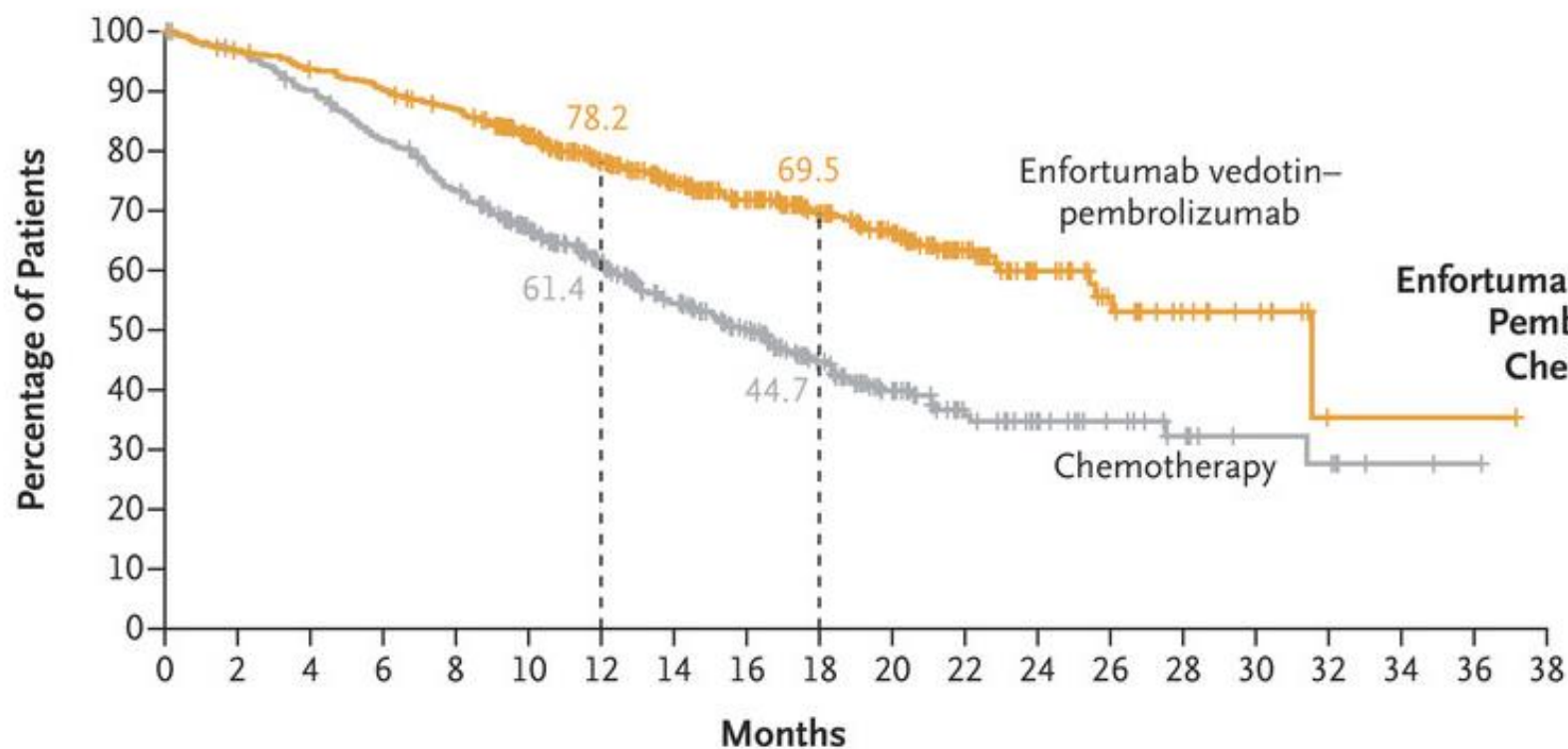


Huidige behandeling mUCC



EV + pembrolizumab

Overall Survival



	No. of Events/ No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) <i>mo</i>
Enfortumab Vedotin- Pembrolizumab	133/442	31.5 (25.4–NE)
Chemotherapy	226/444	16.1 (13.9–18.3)

Hazard ratio, 0.47 (95% CI, 0.38–0.58)
Two-sided P<0.001