

# Novinky v léčbě karcinomu ledviny z pohledu onkologa

Jana Katolická

FN u svaté Anny, Brno

# Léčba lokalizovaného onemocnění (stádium I, II a operabilní III. stádium)

- Základem je léčba chirurgická.
- Do současnosti nebyl prokázán klinický přínos neoadjuvantní ani adjuvantní léčby nádorů ledvin, proto není indikována na mimo klinické studie.

# Léčba generalizovaného onemocnění (neoperabilní lokálně pokročilé onemocnění a IV. stádium)

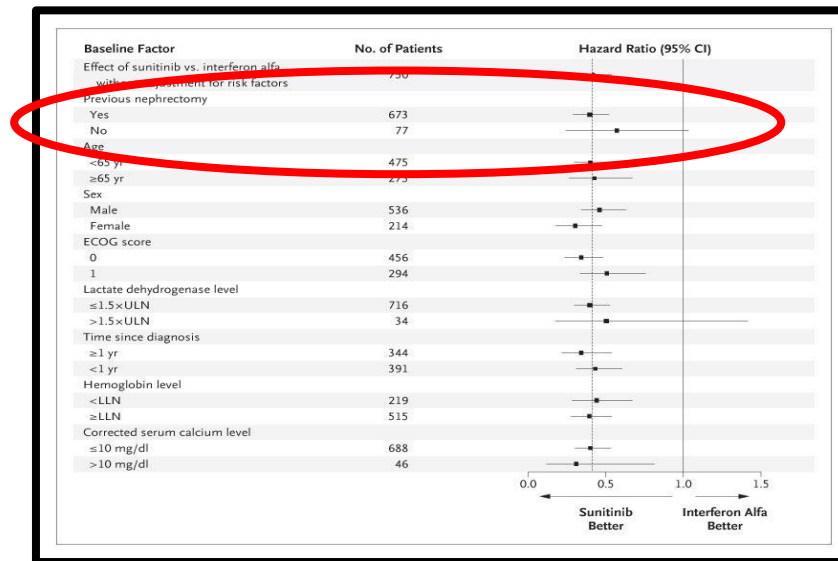
potřebuje více uvažování a **multidisciplinární přístup**

chirurgie

# Postavení cytoreduktivní nefrektomie v mRCC v nedávné době .....

Rok 2006

- Sunitinib – nový standard 1. linie mRCC

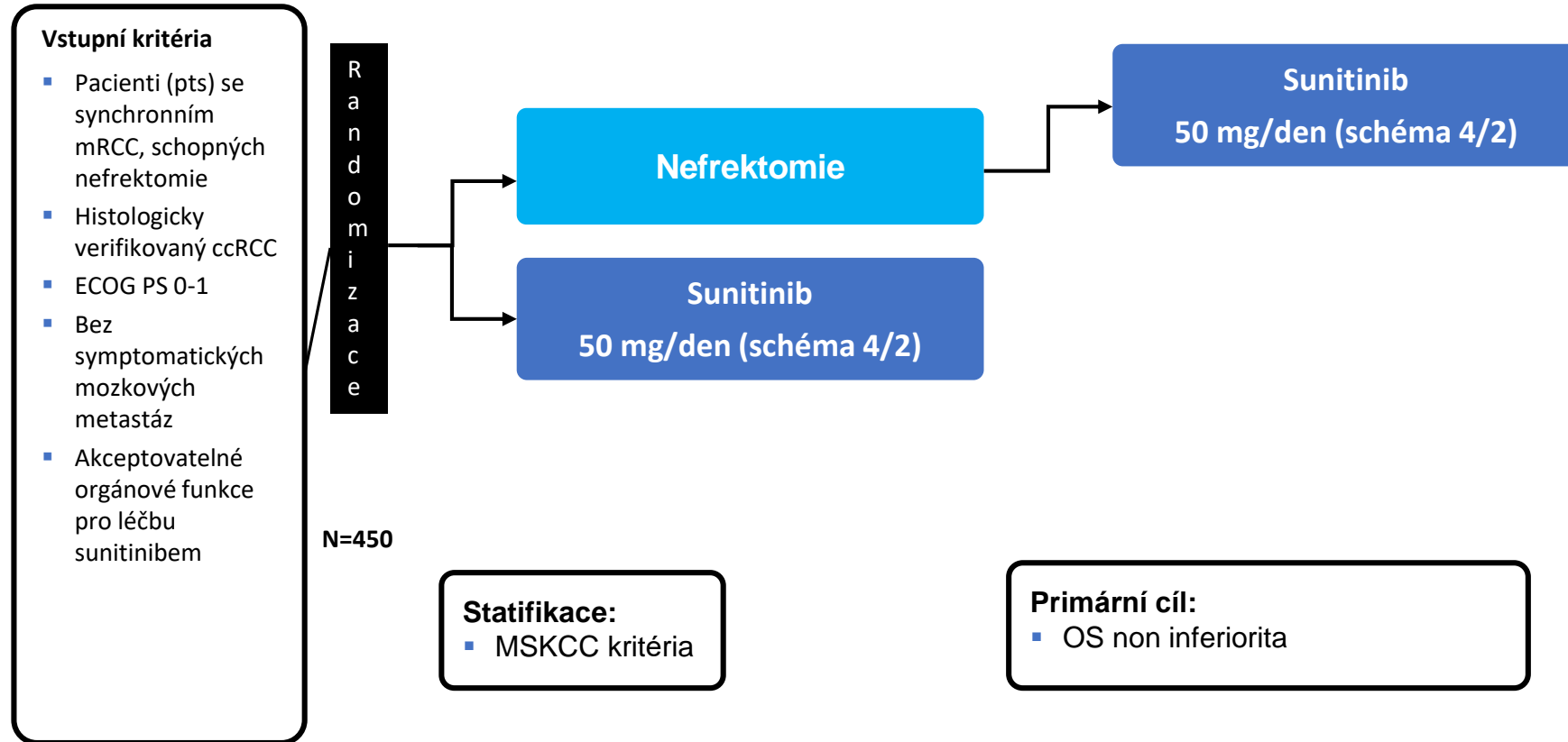


**Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics.\***

Variable	Sunitinib (N=375)	Interferon Alfa (N=375)
Sex — no. (%)		
Male	267 (71)	269 (72)
Female	108 (29)	106 (28)
Median age — yr (range)	62 (27–87)	59 (34–85)
ECOG performance status — no. (%)		
0	231 (62)	229 (61)
1	144 (38)	146 (39)
Previous nephrectomy — no. (%)	340 (91)	335 (89)
Previous radiation therapy — no. (%)	53 (14)	54 (14)
Common sites of metastases — no. (%)		
Lung	292 (78)	298 (79)
Liver	99 (26)	90 (24)
Bone	112 (30)	112 (30)
Lymph nodes	218 (58)	198 (53)
No. of disease sites — no. (%)		
1	55 (15)	72 (19)
2	106 (28)	112 (30)
≥3	214 (57)	191 (51)
MSKCC risk factors — no. (%)†		
0 (favorable)	143 (38)	121 (34)
1–2 (intermediate)	209 (56)	212 (59)
≥3 (poor)	23 (6)	25 (7)

\* ECOG denotes Eastern Cooperative Oncology Group.  
 † Data were missing for 17 patients in the interferon alfa group. Risk factors associated with shorter survival according to the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) risk classification<sup>20</sup> are a low serum hemoglobin level, an elevated corrected serum calcium level, an elevated serum lactate dehydrogenase level, a poor performance status, and an interval of less than 1 year between diagnosis and treatment.

# CARMENA design studie



# Skórovací systémy u renálního karcinomu

**Tabulka 1:** Skórovací systém dle MSKCC z roku 2002: platí pro léčbu TKI a bevacizumab

- LDH > 1,5 násobek horní hranice normy,
- hemoglobin < dolní hranice normy,
- korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l,
- Karnofsky index ≤ 70 %,
- interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby.

**Dobrá prognóza**

# Celkové přežití

<b>Median OS, měsíce (95% CI)</b>	<b>Rameno A: Nefrektomie + Sunitinib  (n = 226)</b>	<b>Rameno B: Sunitinib samotný  (n = 224)</b>	<b>HR  (95% CI)</b>
Celkem	13.9 (11.8–18.3)	18.4 (14.7–23.0)	0.89 (0.71–1.10)
MSKCC intermediate risk	19.0 (12.0–28.0)	23.4 (17.0–32.0)	0.92 (0.6–1.24)
MSKCC poor risk	10.2 (9.0–14.0)	13.3 (9.0–17.0)	0.86 (0.62–1.17)

Non inferiority study  $\leq 1.20$

## Sekundární nefrektomie v rameni B (sunitinib samotný)

- 38 vyžadovalo sekundární nefrektomii
- 18 % jako akutní léčba primárního tumoru
- pro CR nebo blízko CR u metastatického postižení (> 6 měsíců)
- medián 11.1 měsíců (0.7–85.4) od randomizace do chirurgického výkonu
- 31.3% pacientů po sekundární nefrektomii mělo restart sunitinibu

	<b>Rameno B: Sunitinib samotný (N = 224)</b>
Sekundární nefrektomie n (%)	
Ne	185 (83.0)
ano	38 (17.0)
Akutní	
Ano	7 (18.9)
Ne	30 (81.1)



# CARMENA - souhrn

- Po mediánovém sledování 50,9 měsíců byl medián přežití u pacientů ve skupině léčené sunitinibem nebyl nižší než u pacientů, kteří podstoupili CN následovanou léčbou sunitinibem (18,4 vs. 13,9 měsíců).
- Trend ke zlepšení přežití byl také pozorován v analýze podskupin pacientů s středně rizikovým onemocněním (23,4 vs. 19,0 měsíců) a nemocí s vysokým rizikem (13,3 vs. 10,2 měsíců).
- Rychlost objektivní nádorové odpovědi na sunitinib byla podobná u obou skupin (27,4% a 29,1%).
- Medián doby do progresu byl srovnatelný v obou ramenech (8,3 měsíce s sunitinibem vs. 7,2 měsíce s CN následovaným sunitinibem).
- CARMENA byla ohlašována jako průlomová, protože všechny předchozí studie v tomto prostoru, které porovnávaly CN s cílenými terapiemi v éře VEGF tyrosinkinázy, byly retrospektivní v designu.

CARMENA ano vs ne.....



# Proti..... reálná praxe vs CARMENA

Variable	NCDB cohort (n = 2800)	CARMENA trial (n = 450)	p value <sup>a</sup>
Median age (yr)	60 (IQR 53-67)	62.5 (range 30-87)	-
Median tumor size (mm)	91 (IQR 70-120)	87 (range 6-200)	-
Median number of metastatic sites	1 (IQR 1-2; range 1-4)	2 (range 1-5)	-
Gender, male n (%)	1960 (70)	336 (75)	<0.001
Fuhrman grade, n (%) <sup>b</sup>			<0.001 <sup>c</sup>
Grade 1 or 2	501 (18)	159/306 (52)	
Grade 3 or 4	2143 (77)	147/306 (48)	
Missing	156 (6)	-	
T stage, n (%) <sup>d</sup>			<0.001 <sup>e</sup>
T1	258 (9)	12/116 (10)	
T2	417 (15)	26/116 (22)	
T3/T4	2022 (72)	72/116 (62)	
Missing/Tx	103 (4)	6/116 (0.1)	
Site of metastases, n (%) <sup>e</sup>			
Lung	1726 (62)	172/217 (79)	<0.001
Bone	839 (30)	78/217 (36)	<0.001
Lymph node	723 (26)	76/217 (35)	<0.001
Other	366 (13)	168/438 (38)	0.3

NCDB = National Cancer Data Base; IQR = interquartile range.

<sup>a</sup> A  $\chi^2$  test was used to test the statistical significance of differences in categorical variables. Since measures of variance were not available for the trial cohort, it was not possible to calculate p values for continuous variables. All analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA), with a p < 0.05 considered significant.

<sup>b</sup> Grade and information available for 306 patients in CARMENA.

<sup>c</sup> Missing values were not included in the analysis for significance.

<sup>d</sup> T stage information available for 116 patients in CARMENA. Trial data derived from clinical, paraclinical, biological, and anatomopathology information.

<sup>e</sup> Derived from clinical information on location of metastases in both CARMENA and NCDB.

Ve srovnání s studií z reálné praxe  
CARMENA zařadila pacienty s  
vyšší metastatickou zátěží v plicích,  
mízních uzlinách,  
nižším T a gradem nádoru

Více 40% ve vysokém riziku

CARMENA má nižší OS než předchozí studie

# CARMENA má však několik omezení

- 43 % špatná prognóza s vysokou metastatickou náloží
- Nižší OS než většina nových mRCC studií  
(13 měs. CARMENA vs 26 měs. CHECKMATE 214)

18 % v chirurgickém rameni nikdy nedostalo sunitinib

7% v chirurgickém rameni nikdy nebylo řešeno chirurgicky

Dávková densita, kvalita chirurga...

# Pohled pacienta.....

- Otázka pro nemocné:

„Máme data, že provedení nefrektomie před podáním sunitinibu Vám neprodlouží život, chcete provedení nefrektomie v případě metastatické choroby před zahájením léčby?“

- 186 dotázaných
- 75.2% by se raději podrobilo nefrektomii

# Několik studií hodnotilo faktory, které mohou předvídat, kteří pacienti mohou mít prospěch z CN

- Culp et al. retrospektivní studie s 2 478 pacienty během počátečního období cílené terapie, kteří podstoupili CN v letech 2005–2010.

Zjistili, že snížené karcinom specifické přežití bylo nejvíce úzce spojeno s následujícími faktory

- Velikost primárního nádoru 7 cm nebo větší;
- Tumor T3 nebo vyšší;
- Regionální lymfadenopatie;
- Vzdálené lymfatické uzliny a / nebo viscerální metastázy;
- Věk 60 let nebo starší;
- Fuhrmanové stupeň 3 nebo 4;
- Sarkomatoidní histologie;
- Africká americká národnost.

Zvýšený počet těchto faktorů byl spojený se zkrácenou dobou přežití

„disease-specific survival“ 40 měsíců – dva nebo méně

18 měsíců – tři, čtyři

7 měsíců – pět a více.

zvážení těchto faktorů může pomoci ve vhodnosti cytoreduktivní nefrektomie

# Nefrektomie užitečná pro pacienty

kteří jsou způsobilí k operaci a mají

- nezvratnou bolest nebo krvácení;
- obstrukční symptomy;
- nekontrolovaná hypertenze;
- přínos pro nádorový trombus
- účinky paraneoplastického syndromu, jako je erytrocytóza nebo hyperkalcémie, které nereagují na konzervativní léčbu, angioembolizaci nebo systémové terapie.
- Vzhledem k vysoké perioperační morbiditě a mortalitě spojené s nefrektomií v tomto nastavení však zůstává rozhodující pečlivý výběr.

# Změna léčebného postupu

- V poslední době se také změnil standard péče o front-line terapii u pacientů se středním nebo špatným rizikem onemocnění podle kritérií IMDC.

Nízce rizikový	% nefrektomií	Středně a vysoce rizikový	% nefrektomií
Pembro/Axitinib	82.6	Nivo/ipi	80
Sunitinib	91	Cabozantinib	72.2
Pazopanib		Pembro/axitinib	82.2

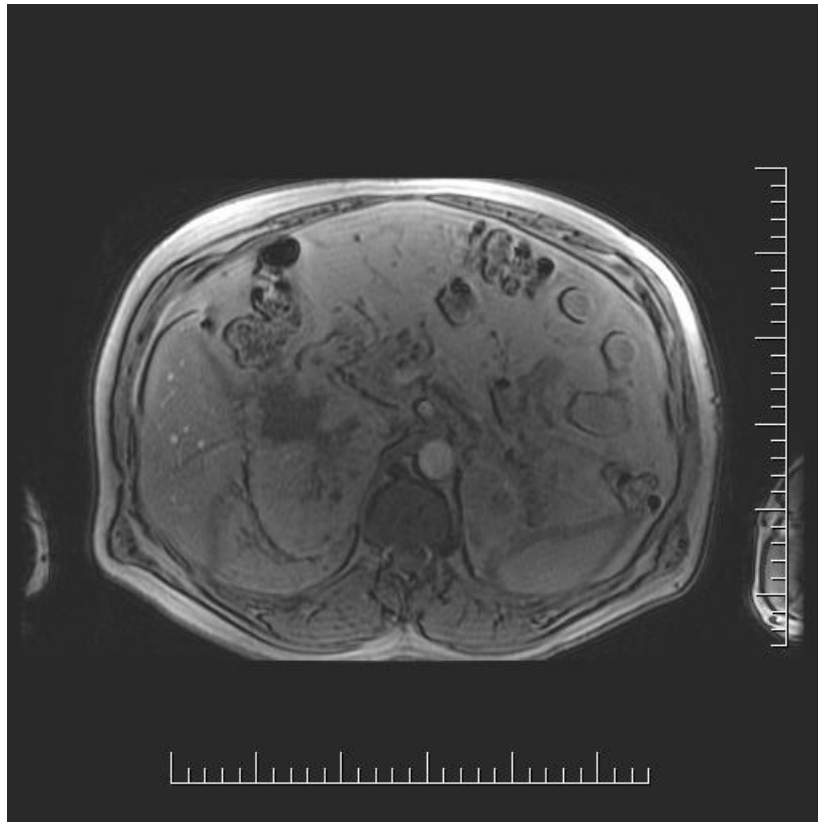


# Studie fáze III s imunoterapií a procento pacientů léčených cytoreduktivní nefrektomií

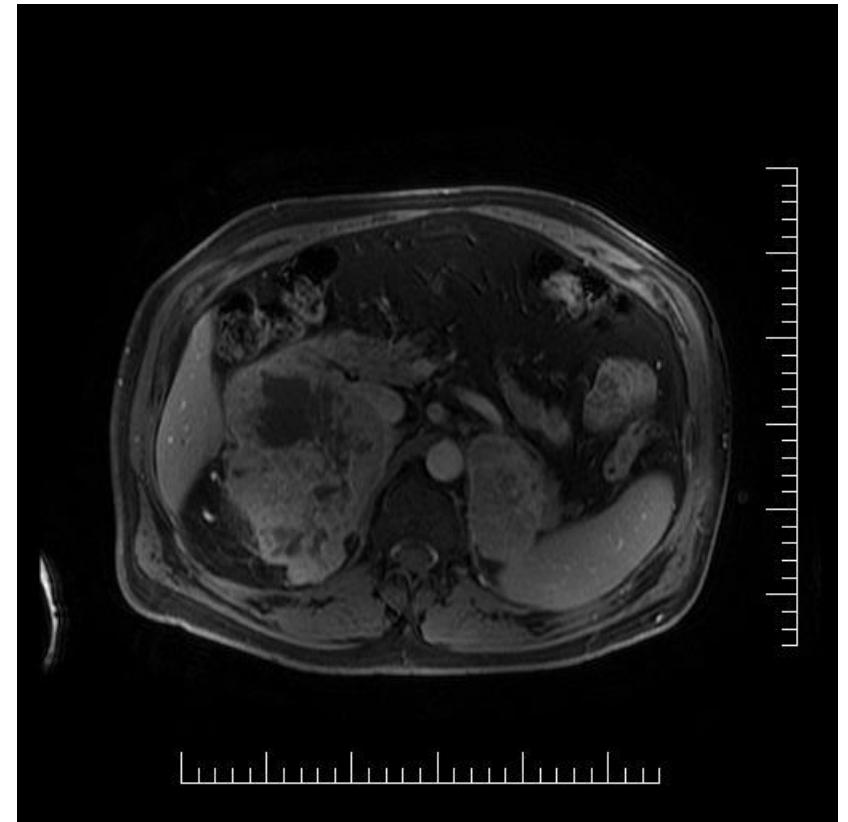
Studie	Léčivo	Počet nemocných s cytoreduktivní nefrektomií ramenech [n/n (%)]
Motzer a kol.	Nivolumab	364/410 (89%)
Motzer a kol.	Nivolumab a ipilimumab	453/550 (82%) přínos pro OS pozorován bez ohledu na předchozí cytoreduktivní nefrektomii.
Motzer a kol.	Avelumab a axitinib	352/442 (79,6%) přínos pro OS pozorován bez ohledu na předchozí cytoreduktivní nefrektomii
Rini a kol.	Pembrolizumab a axitinib	357/432 (82,6%)

# Imunoterapie a nekróza tumoru.... CRP, febrílie, sepse.....

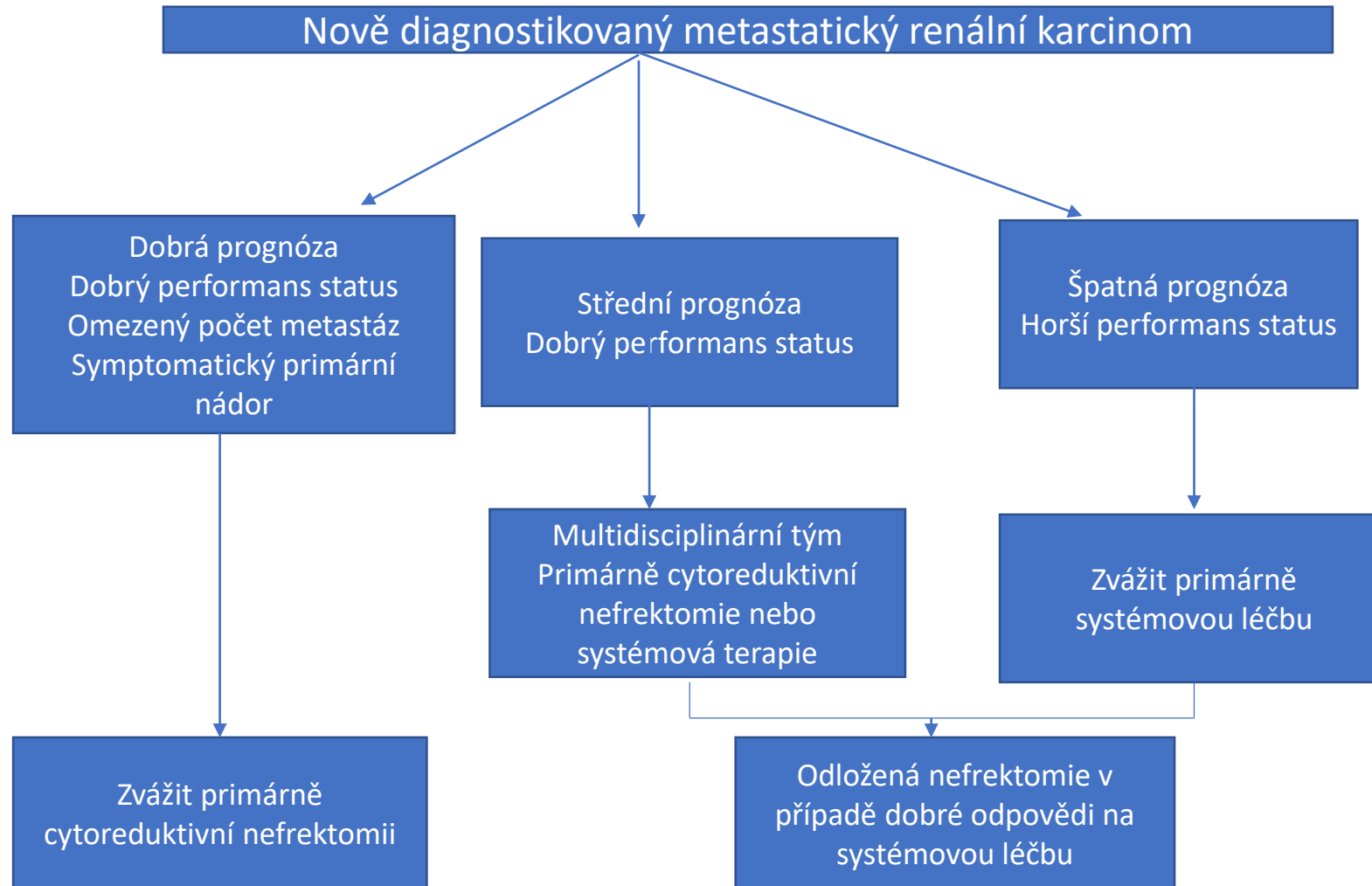
**1/2017**



**6/2017**



# Léčebný přístup u pacientů s mRCC



# Léčba generalizovaného onemocnění (neoperabilní lokálně pokročilé onemocnění a IV. stádium)

potřebuje více **uvažování** a multidisciplinární přístup

onkologie

# Skórovací systémy u renálního karcinomu

**Tabulka 1:** Skórovací systém dle MSKCC z roku 2002: platí pro léčbu TKI a bevacizumab

- 
- LDH > 1,5 násobek horní hranice normy,
  - hemoglobin < dolní hranice normy,
  - korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l,
  - Karnofsky index ≤ 70 %,
  - interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby.
- 

## **Dobrá prognóza**

**Tabulka 2:** Skórovací systém dle IMDC z roku 2009: platí pro léčbu TKI a bevacizumab

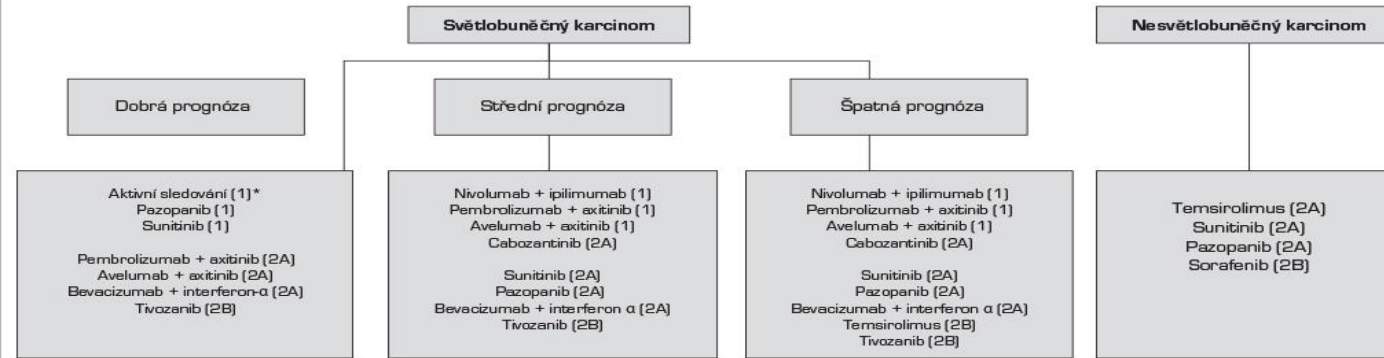
- 
- hemoglobin < dolní hranice normy,
  - korigované sérové kalcium > 2,5 mmol/l,
  - Karnofsky index ≤ 70 %,
  - interval < 1 rok od diagnózy do započetí systémové léčby,
  - neutrofile nad horní limit normy,
  - trombocytoza nad horní limit normy.
- 

**Dobrá prognóza: žádný faktor**

**Střední prognóza: 1 nebo 2 faktory**

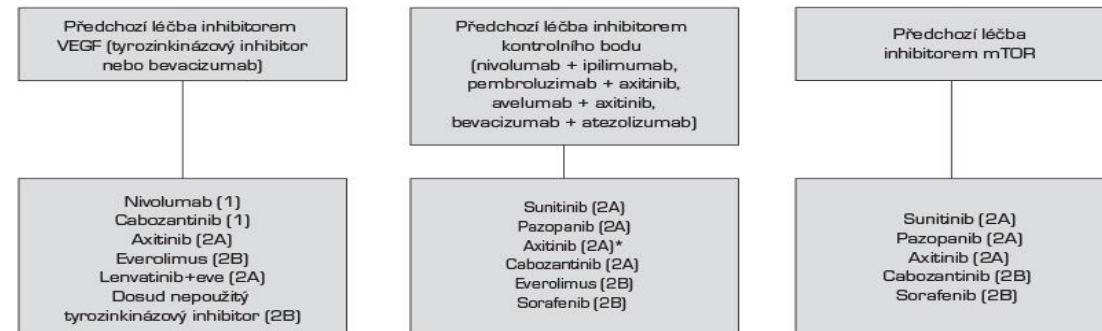
**Špatná prognóza: 3 a více faktorů**

## Léčba mRCC první linie



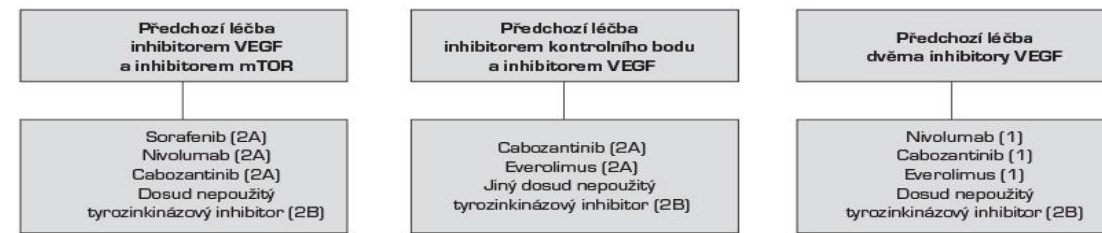
\* Možnost u plicních mts, světlobuněčné histologie, grade ISUP 1

## Léčba mRCC druhé linie



\* Pokud nebyl použit v dřívější linii léčby

## Léčba mRCC třetí linie



### Poznámka:

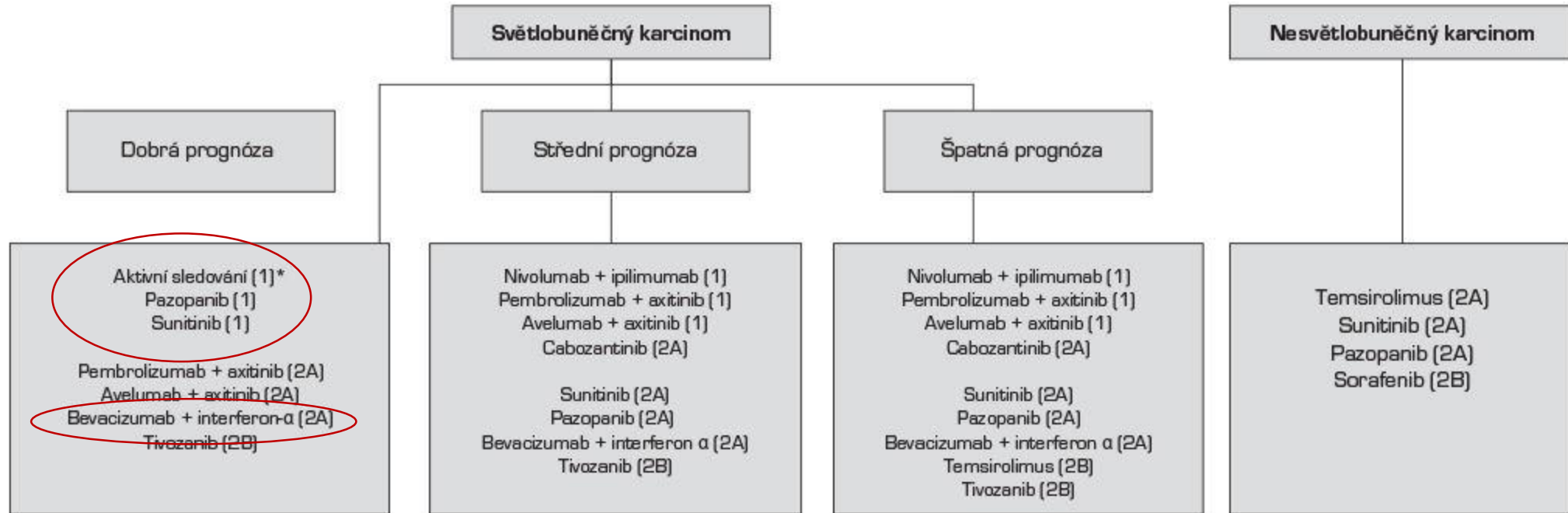
Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanované SÚKL.

<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

# Modrá kniha komentář k léčebným schémátům

- U nemocných s mRCC by mělo být vždy preferenčně zvažováno zařazení do klinické.
- Doporučuje se zahajovat terapii plnou dávkou cíleného léku s redukcí dávky při limitující toxicitě (2A).
- Několik studií ukázalo, že na základě PFS v první linii léčby nelze předpovídat PFS na 2. linii
- U sarkomatoidního podtypu RCC je dle nejnovějších dat nutno preferovat především kombinovanou imunoterapii checkpoint inhibitory,
- U nemocných s indolentním průběhem onemocnění je možné sledování bez systémové protinádorové léčby (2B).
- Počet linií léčby mRCC by neměl být limitován jinak než stavem nemocného a dostupností léků (2A). Vyšší počet použitých linií pozitivně koreloval v retrospektivních studiích s celkovým přežitím pacientů.

## Léčba mRCC první linie



\* Možnost u plicních mts, světlobuněčné histologie, grade ISUP 1

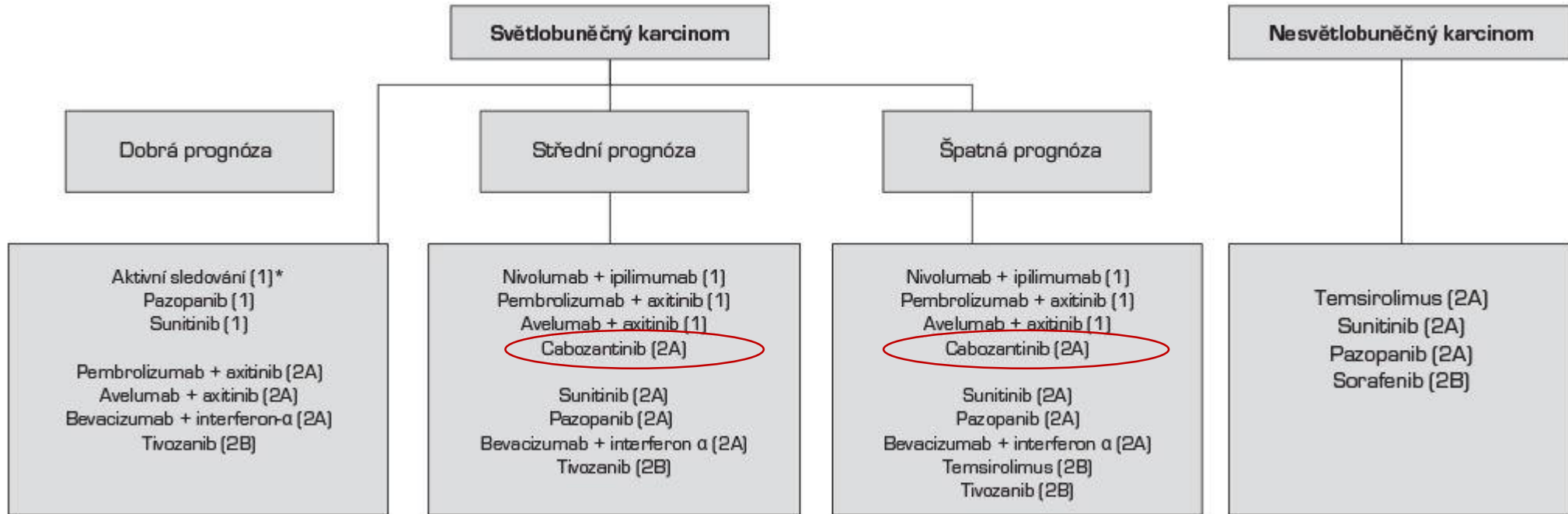


**Režimy s cílenou léčbou**

	<b>dávka</b>	<b>den aplikace</b>	<b>opakování cyklu</b>
sunitinib	50 mg/den p.o.	1.-28.	à 6 týdnů do progresse
sorafenib	400 mg (800 mg denně) p.o.	2x denně	kontinuálně do progresse
temsirolimus	25 mg i.v. infuze		1x týdně do progresse
bevacizumab	10 mg/kg i.v. infuze	1., 15.	do progresse
interferon-alfa	9 MIU s.c.		3x týdně
everolimus	10 mg p.o.		kontinuálně do progresse
pazopanib	800 mg p.o.		kontinuálně do progresse
axitinib	5 mg p. o. (dle tolerance navýšení na 10 mg)	2x denně	kontinuálně do progresse
cabozantinib	60 mg p.o.		kontinuálně do progresse
tivozanib	1,5 mg (1340 ug) p.o.	1.-21.	à 4 týdny
lenvatinib a everolimus	18 mg a 5 mg p.o.		kontinuálně do progresse

*Vhodné zařazení do klinických studií ve všech liniích léčby.*

## Léčba mRCC první linie



\* Možnost u plicních mts, světlobuněčné histologie, grade ISUP 1

# CABOSUN, studie fáze 2 s kabozantinibem

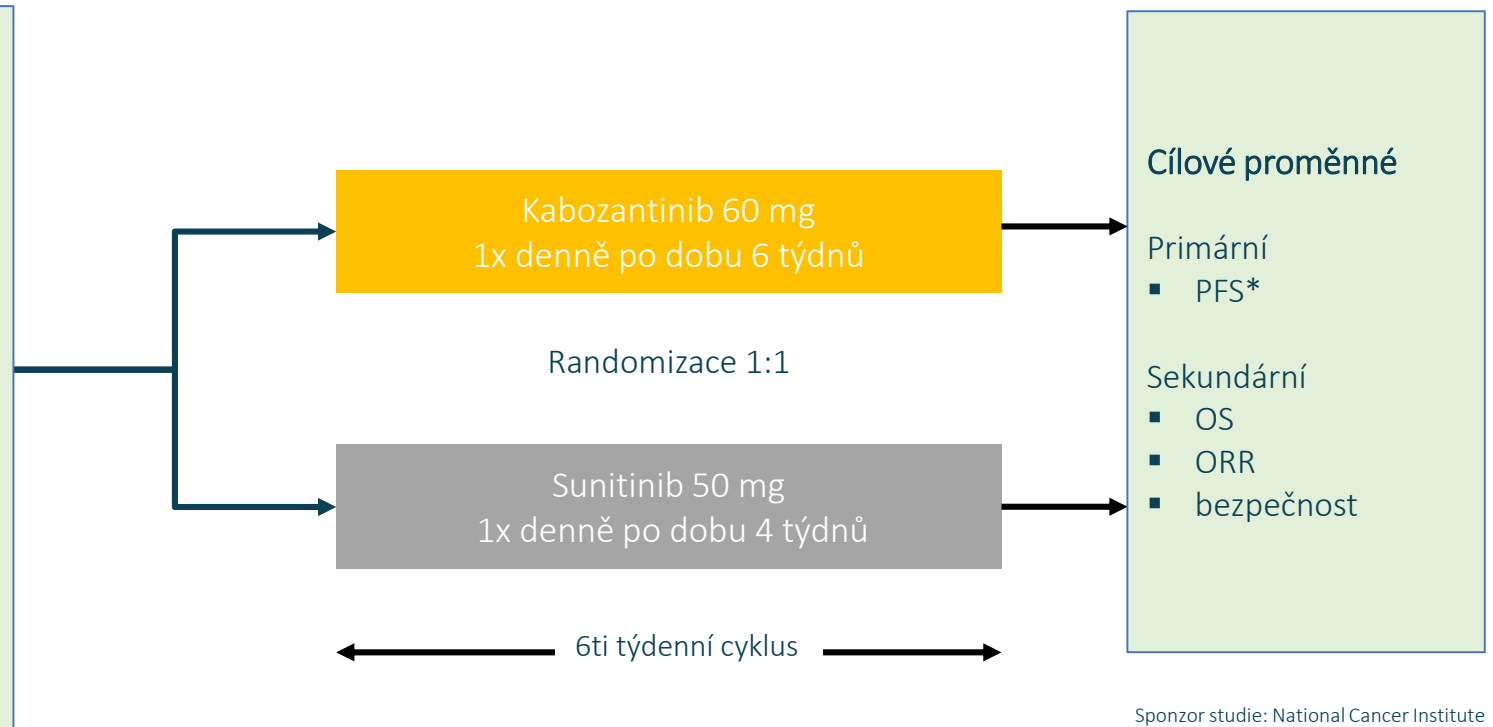
Randomizovaná, multicentrická, otevřená studie fáze 2, ověřující účinnost a bezpečnost přípravku kabozantinib vs sunitinib u pacientů s pokročilým nebo metastatickým karcinomem ledviny (RCC), kteří dosud nebyli léčeni

## Soubor pacientů

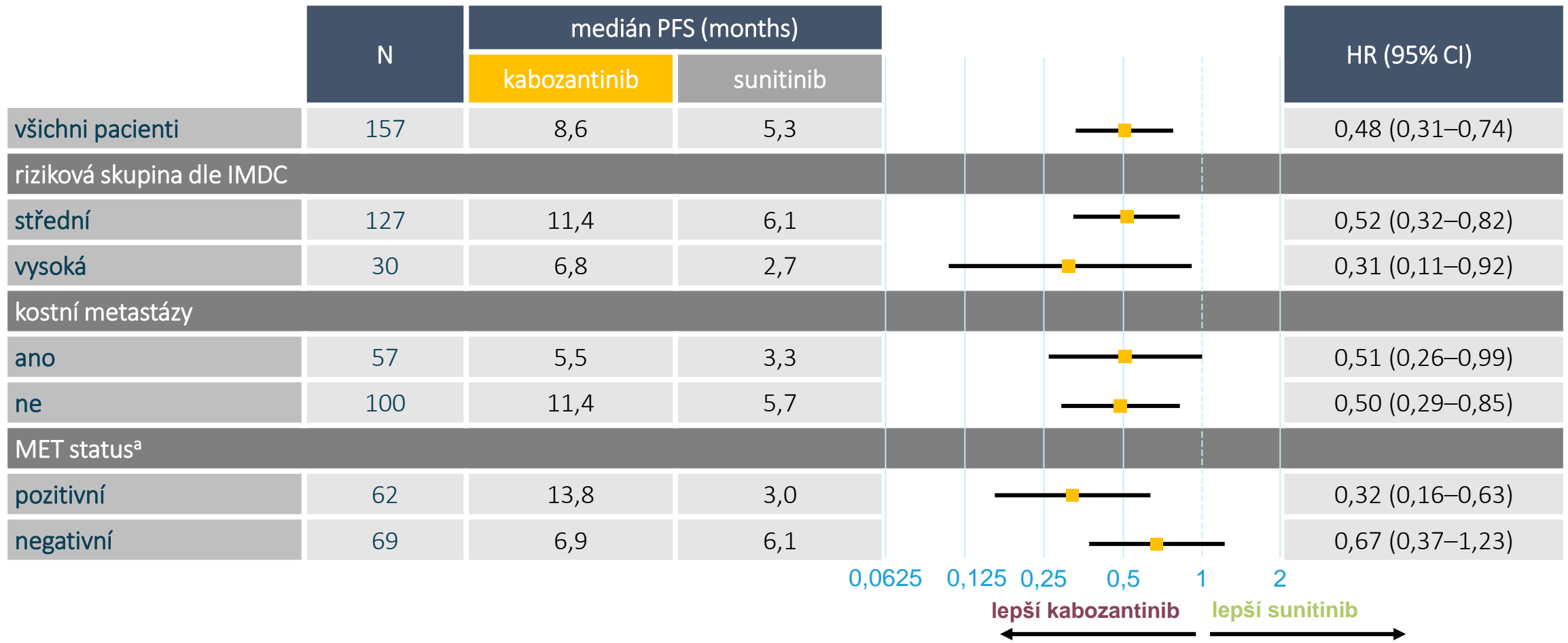
- ≥18 let a více
- Lokálně pokročilý nebo metastatický karcinom ledviny světlebuněčného typu
- Měřitelné onemocnění
- Pacienti ve středním nebo vysokém riziku dle IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium)
- Pacienti dosud neléčeni žádnou systémovou léčbou
- Bez aktivních mozkových metastáz
- ECOG PS 0–2

## Stratifikační faktory

- Riziko dle IMDC
- Kostní metastázy



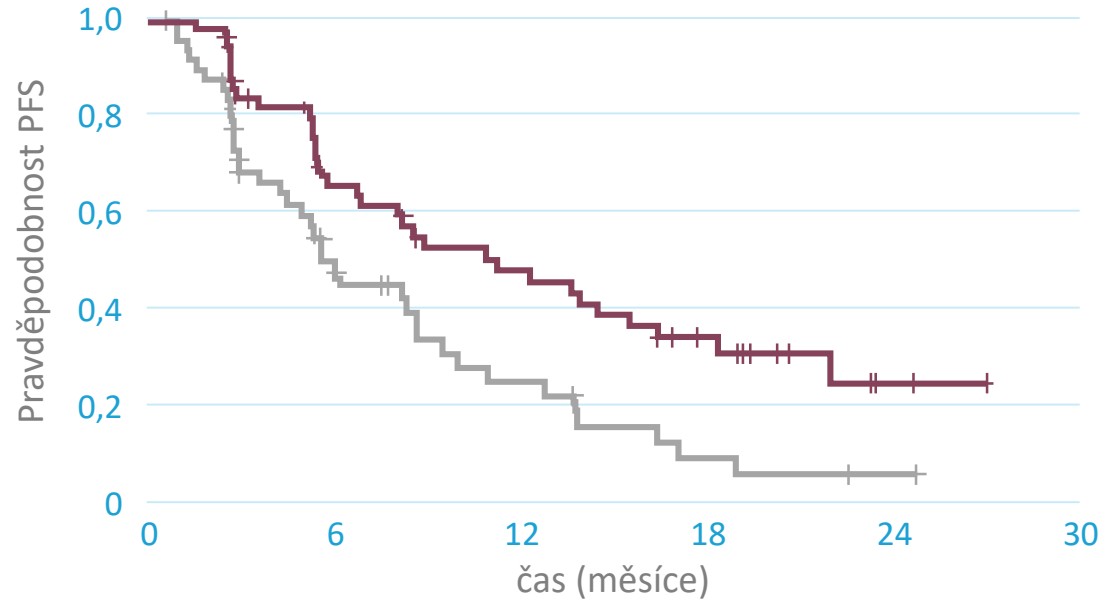
# CABOSUN: PFS – analýzy podskupin (hodnoceno nezávislou komisí)



<sup>a</sup>8 pacientů ve větví s kabozantinibem a 18 pacientů ve větví se sunitinibem nemělo známý MET status. Všichni randomizovaní pacienti byli zařazeni do analýzy. HR nejsou stratifikována, s výjimkou analýzy pro všechny pacienty.

# CABOSUN: analýza PFS dle IMDC rizikových podskupin (hodnoceno nezávislou komisí)

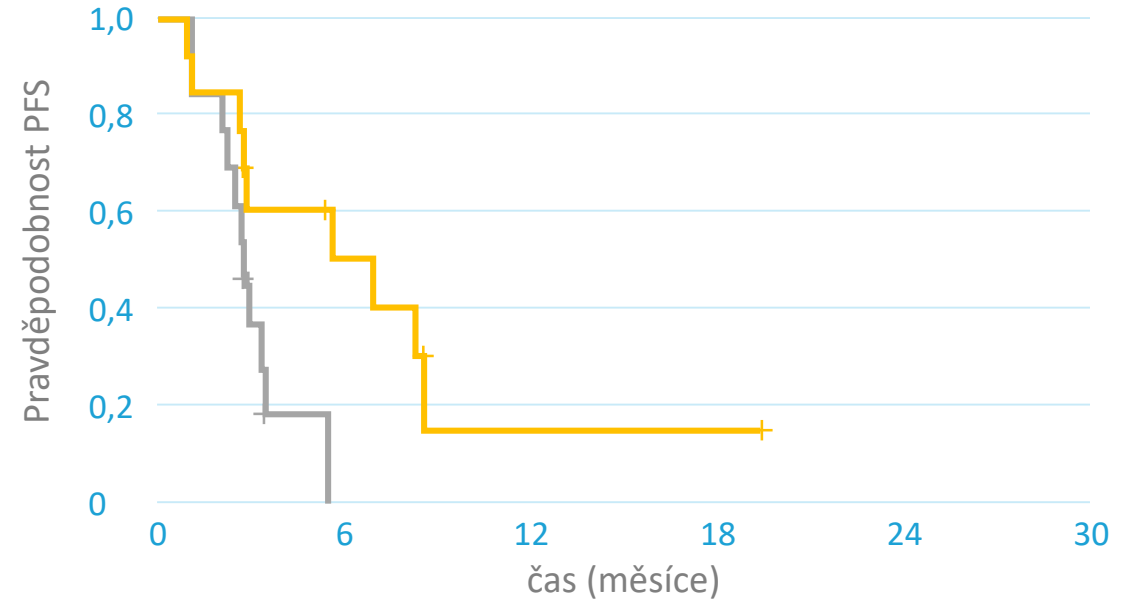
## střední riziko



	Medián, měs.
kabozantinib (n=64)	11,4
sunitinib (n=63)	6,1

HR = 0,52 (95% CI 0,32–0,82)

## vysoké riziko



	Medián, měs.
kabozantinib (n=15)	6,8
sunitinib (n=15)	2,7

HR = 0,31 (95% CI 0,11–0,92)

# CABOSUN: nežádoucí účinky stupně 1/2 vyskytující se u $\geq 20\%$ pacientů v každém rameni studie<sup>a</sup>

nežádoucí účinek, %	kabozantinib (n=78)			sunitinib (n=72)		
	Stupeň 1/2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 1/2	Stupeň 3	Stupeň 4
Jakýkoli NÚ	24	58	10	24	58	7
Průjem <sup>b</sup>	63	10	0	43	11	0
Zvýšené hodnoty AST <sup>b</sup>	58	1	1	28	3	0
Únava <sup>b</sup>	58	6	0	51	17	0
Zvýšené hodnoty ALT <sup>b</sup>	50	4	1	28	0	0
Nechutenství	42	5	0	31	1	0
Porucha vnímání chutě	41	0	0	29	0	0
Hypertenze <sup>b</sup>	39	28	0	24	19	1
Trombocytopenie <sup>b</sup>	38	1	0	50	8	3
Hand foot syndrom <sup>b</sup>	35	8	0	29	4	0
Anemie	32	1	0	43	3	0
Stomatitida	32	5	0	24	6	0
Nauzea	29	3	0	35	4	0
Ztráta hmotnosti	28	4	0	17	0	0
Dyspepsia	27	0	0	17	0	0
Neutropenie <sup>b</sup>	15	0	0	31	4	0
Leukocytopenie	12	0	0	32	3	0

<sup>a</sup>Nežádoucí příhody reportované jako stupeň 1/2 u nejméně 20 % pacientů v obou ramenech studie, bez ohledu na příčinnou souvislost. Některé nežádoucí příhody byly vyžadány na každé návštěvě. U nevyžádaných nežádoucích účinků byly události stupně 1/2 nutné ohlásit pouze tehdy, pokud byly podle investigátora související. Ukončení sběru dat 15.zář 2016.

<sup>b</sup>Cíleně dotazovaný nežádoucí účinek. PPE, palmo-plantární erythrodysesthesie (hand foot syndrom).

# NOVĚ úhrada v 1 linii od 1.7. 2020

- **Cabozantinib v první linii léčby pokročilého světlebuněčného karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG.**

# Imunoterapie důležitá a významná součást komplexní onkologické léčby



Tím jak jsme lépe poznali roli imunitního systému v kontrole nádorového růstu, otevřela se nám široká cesta k běžnému využití.



Monoklonální protilátky namířené proti inhibiční molekule PD 1 na T lymfocytech nebo proti jejímu ligandu PD L na nádorových buňkách sehrávají velmi významnou roli v léčbě malignit v oblasti urotraktu.



# Imunoterapie u nádorů ledvin v 90 - tich letech

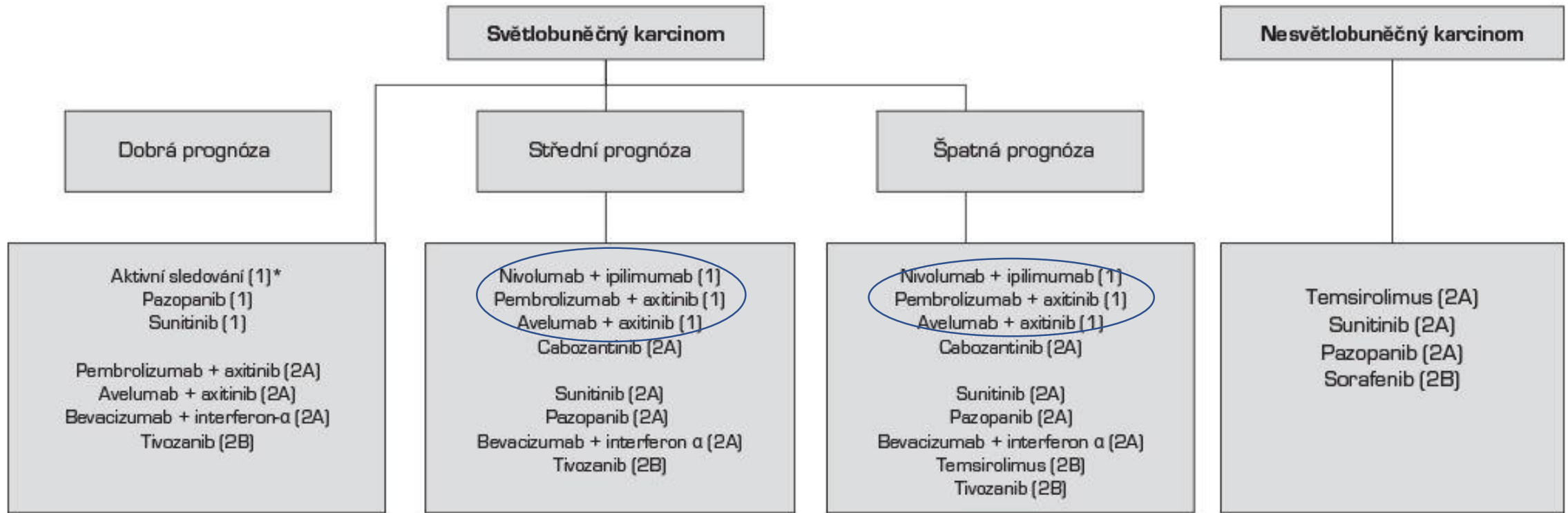
## **Interferon –alpha (IFN alfa)**

- v monoterapii 10%-15% odpovědí, Atzpodien schéma 30%.
- inhalační u plicních metastáz

## **Interleukin 2 (IL-2)**

- 15% objektivních odpovědí
- prospěch vysokodávkovaného iv.
- toxicita, nutnost hospitalizace, podpůrná terapie na JIP

## Léčba mRCC první linie



\* Možnost u plicních mts, světlobuněčné histologie, grade ISUP 1

# Studie fáze III zahrnující checkpoint inhibitory

## **CheckMate 025 Nivolumab vs Everolimus**

Medián OS 25 versus 19.6 měsíců (HR 0.73, 98.5% CI 0.57–0.93,  $p = 0.002$ )

## **CheckMate 214 Nivolumab + ipilimumab vs Sunitinib**

Medián OS nedosažen versus 26 měsíců

(HR pro úmrtí 0.63, 95% CI 28.2 měsíců neodhadnutelný,  $p < 0.001$ )

## **KEYNOTE-426 Pembrolizumab + axitinib vs Sunitinib**

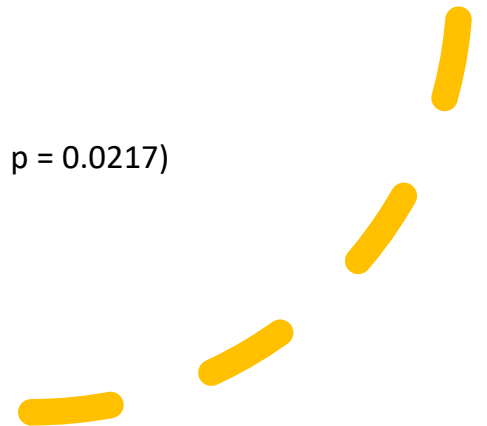
Medián OS nedosaženo v žádné skupině (HR pro úmrtí 0.53, 95% CI 0.38 to 0.74,  $p < 0.0001$ )

## **JAVELIN Renal Avelumab + axitinib vs Sunitinib**

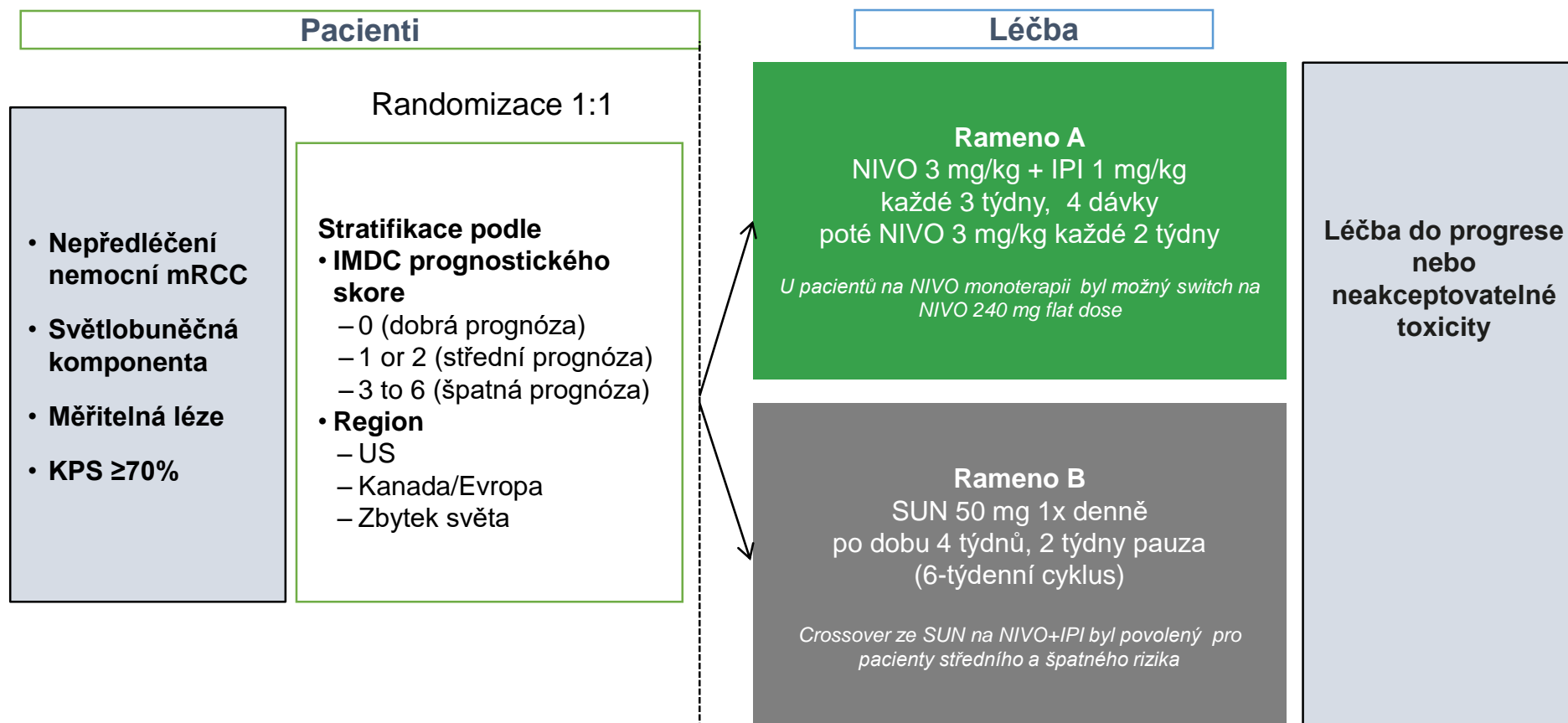
Medián PFS 13.8 versus 7.2 měsíců (HR pro progresi choroby nebo úmrtí 0.61, 95% CI 0.47 - 0.79,  $p < 0.001$ )

## **IMmotion 151 Atezolizumab + bevacizumab vs Sunitinib**

Medián PFS 11.2 versus 7.7 měsíců (HR pro úmrtí 0.74, 95% CI 0.57–0.96,  $p = 0.0217$ )

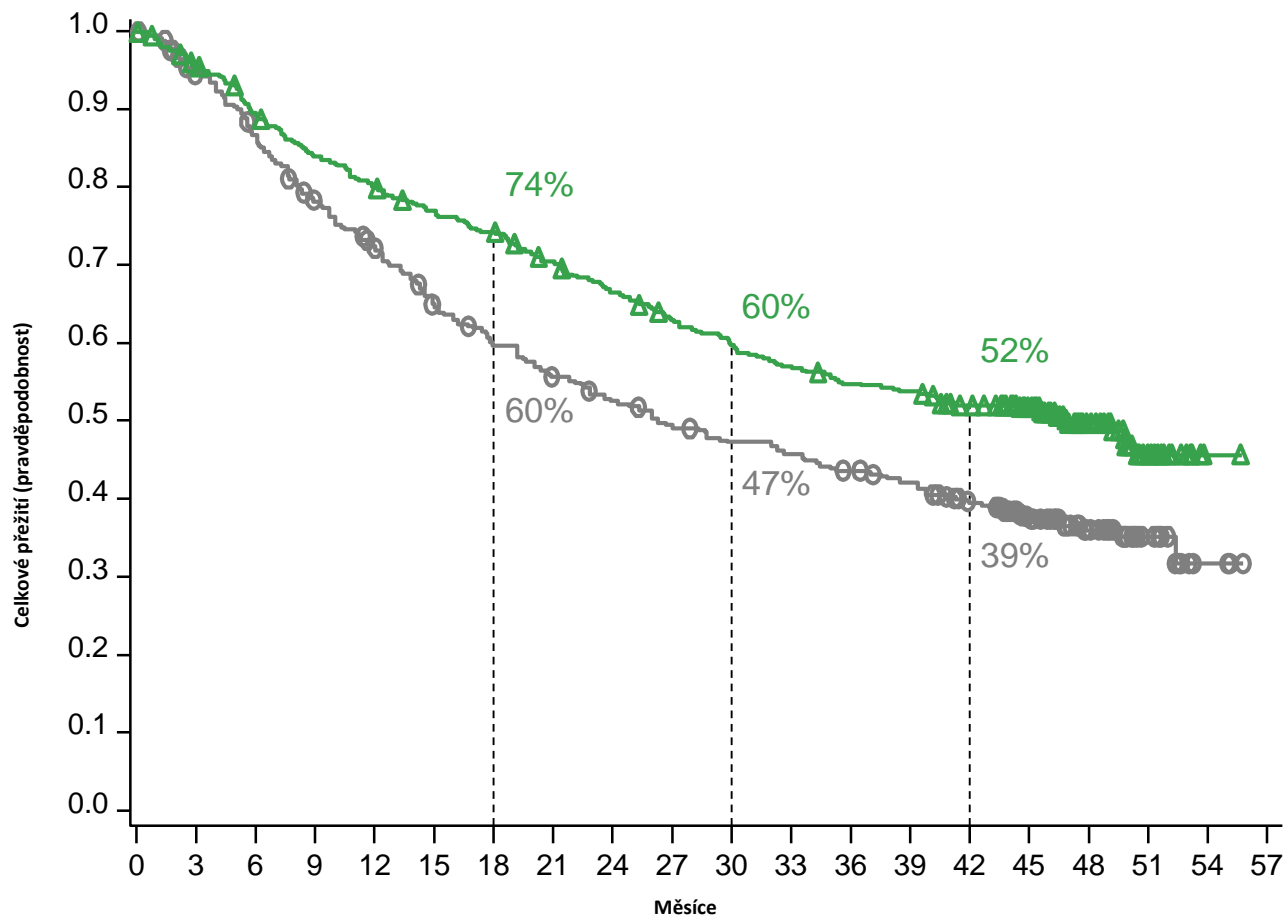


# CheckMate 214: Nivolumab + ipilimumab v I. linii metastatického RCC Design Studie



# Nivolumab + ipilimumab v I. linii léčby

## Celkové přežití: nemocní středního a nepříznivého rizika



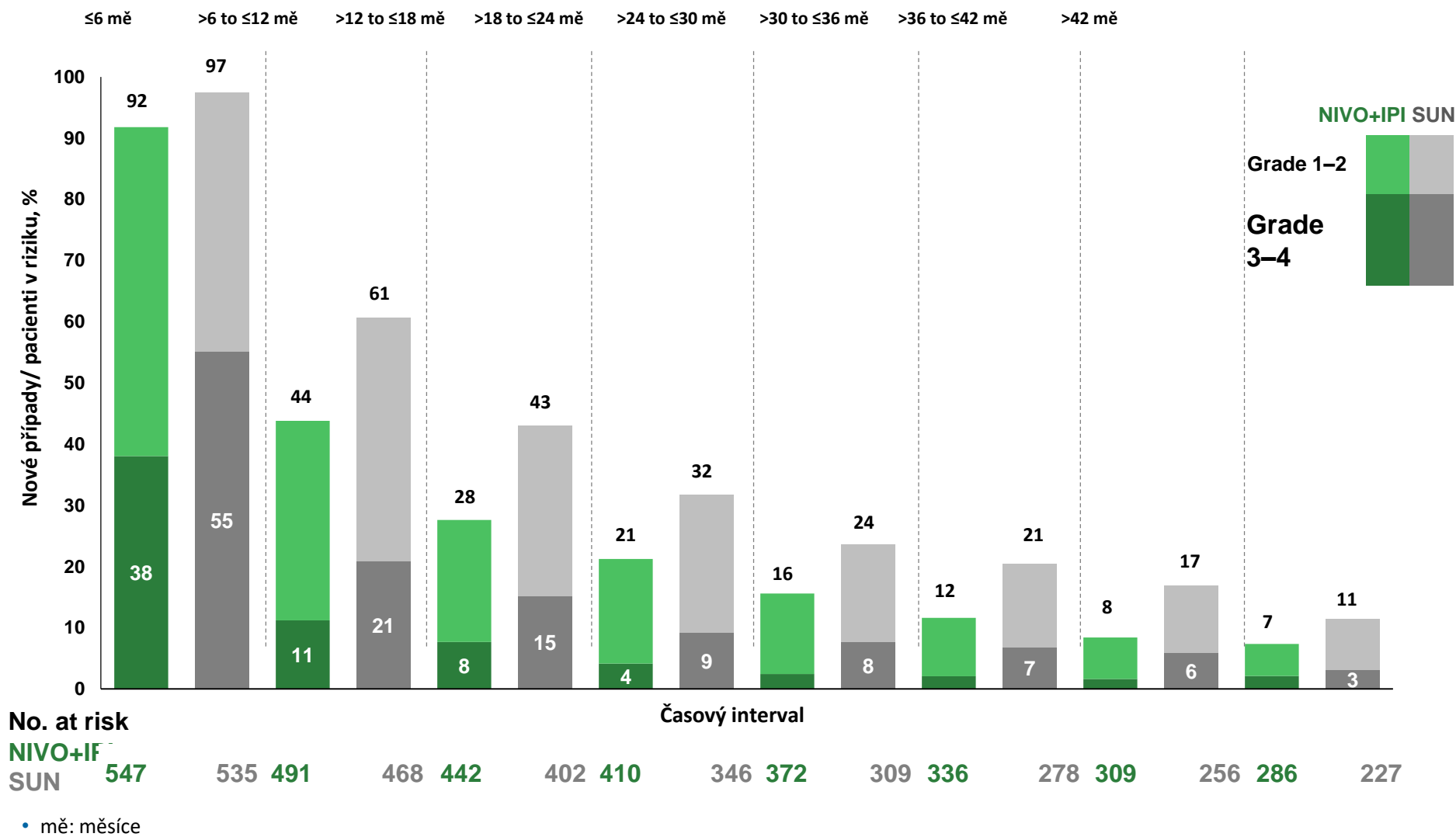
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
<b>NIVO+IPI</b>	42	39	37	34	33	31	30	28	27	25	24	23	22	21	20	16	78	27	1	0
<b>SUN</b>	42	38	35	31	29	25	23	22	20	19	18	17	16	16	14	118	64	25	3	0

Minimum follow-up	OS	NIVO+IPI N = 425	SUN N = 422
17.5 mě	Median, mě (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 mě	Median, mě (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 mě	Median, mě (95% CI)	47.0 <sup>a</sup> (35.6–NE)	26.6 (22.1–33.5)
	HR (95% CI)	0.66 (0.55–0.80) <i>P</i> < 0.0001	

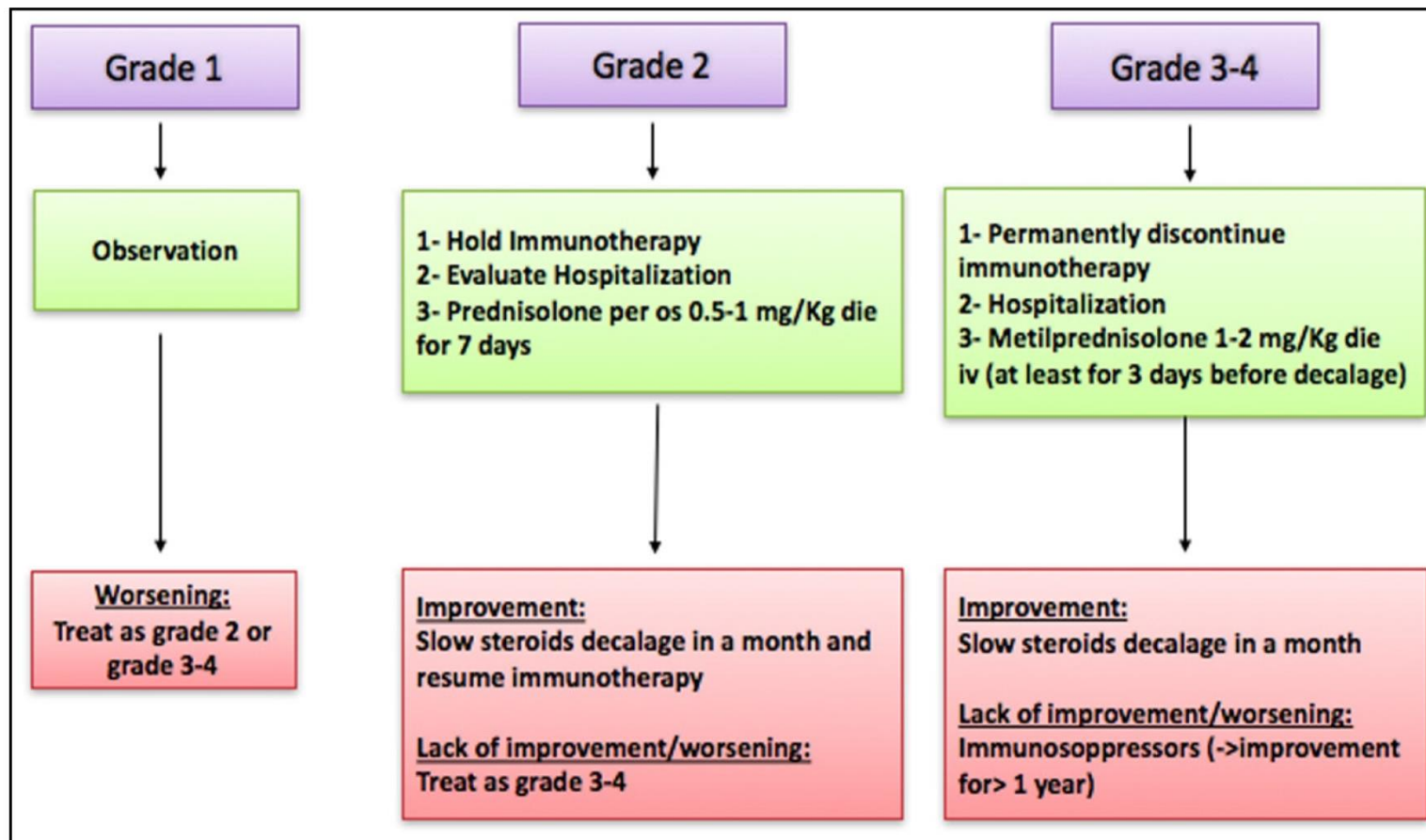
# Nežádoucí účinky imunoterapie

Cíl	Látka	S léčbou související nežádoucí účinky	Imunitně podmíněné nežádoucí účinky
PD-1	Nivolumab	Únava, snížená chuť k jídlu, svalová bolest, průjem, rash	Pneumonitis, hepatitis, rash, colitis, endokrinopatie, renální dysfunkce
	Pembrolizumab	Únava, snížená chuť k jídlu, svalová bolest, průjem, rash, zácpa	Pneumonitis, hepatitis, rash, colitis, endokrinopatie, renální dysfunkce,
PD-L1	Atezolizumab	Únava, snížená chuť k jídlu, rash, zácpa, nevolnost, teploty, močové infekce	Pneumonitis, hepatitis, rash, colitis, endokrinopatie, renální dysfunkce, meningitis, dermatitis
	Durvalumab	Únava, snížená chuť k jídlu, rash, periferní edémy, zácpa, nevolnost, teploty, močové infekce	Pneumonitis, hepatitis, rash, endokrinopatie, nefritida
	Avelumab	Únava, snížená chuť k jídlu, svalová bolest, nevolnost, močové infekce,	Pneumonitis, hepatitis, colitis, endokrinopatie, nefritida, renální dysfunkce

# Nivolumab + ipilimumab v I. linii léčby s léčbou související nežádoucí účinky



# Léčba toxicity imunoterapie

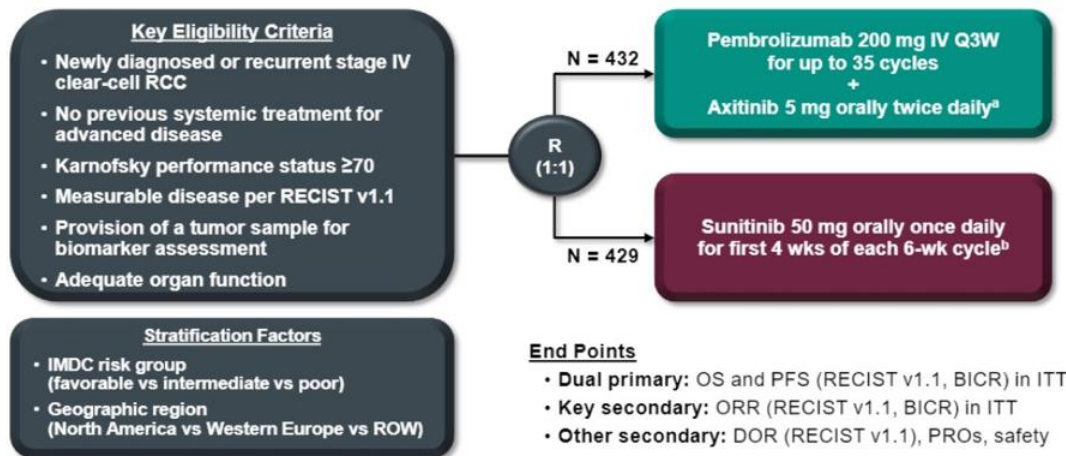






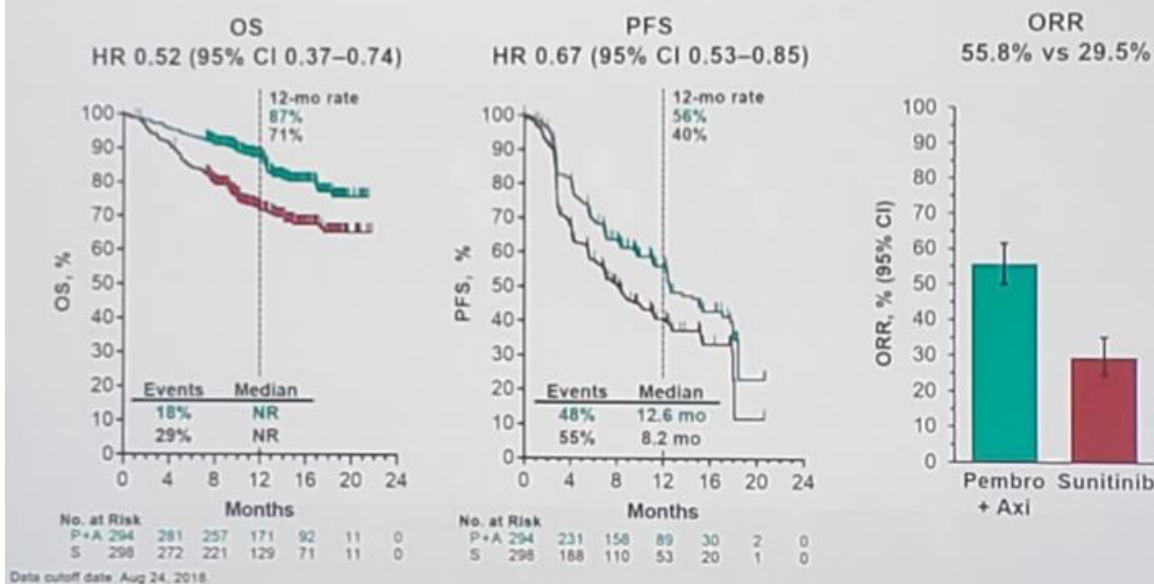
fáze III KEYNOTE-426 Studie:  
 Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib jako  
 první Line léčby lokálně pokročilého nebo  
 Metastatického Renálního karcinomu

## KEYNOTE-426 Study Design

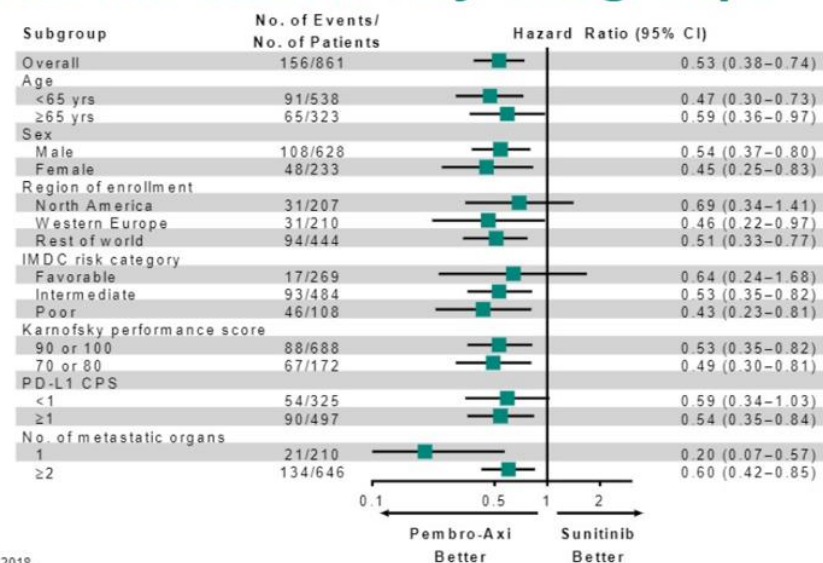


<sup>a</sup>Axitinib dose could be increased to 7 mg, then 10 mg, twice daily if safety criteria were met; dose could be reduced to 3 mg, then 2 mg, twice daily to manage toxicity.  
<sup>b</sup>Sunitinib dose could be decreased to 37.5 mg, then 25 mg, once daily for the first 4 wks of each 6-wk cycle to manage toxicity.  
 BICR, blinded independent central radiologic review; DOR, duration of response; PROs, patient-reported outcomes; ROW, rest of world.  
 KEYNOTE-426 is a randomized, open-label, phase 3 study (ClinicalTrials.gov identifier NCT02853331).

### IMDC Intermediate/Poor Risk: OS, PFS, and ORR



### Overall Survival in Key Subgroups

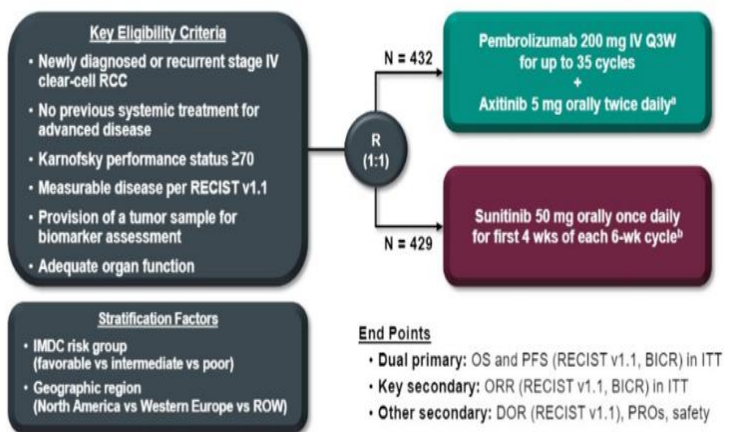


Data cutoff date: Aug 24, 2018.

# fáze III KEYNOTE-426 Studie: Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib jako

první Line léčby lokálně pokročilého nebo Metastatického Renálního karcinomu

## KEYNOTE-426 Study Design



<sup>a</sup>Axitinib dose could be increased to 7 mg, then 10 mg, twice daily if safety criteria were met; dose could be reduced to 3 mg, then 2 mg, twice daily to manage toxicity.  
<sup>b</sup>Sunitinib dose could be decreased to 37.5 mg, then 25 mg, once daily for the first 4 wks of each 6-wk cycle to manage toxicity.  
 BICR, blinded independent central radiologic review; DOR, duration of response; PROs, patient-reported outcomes; ROW, rest of world.  
 KEYNOTE-426 is a randomized, open-label, phase 3 study (ClinicalTrials.gov identifier NCT02853331).

## Adverse Events of Interest: Incidence $\geq 1\%$

	Pembro + Axi (N = 429)		Sunitinib (N = 425)	
	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5
Any	51.3%	10.7%	36.2%	1.9%
Hypothyroidism	35.4%	0.2%	31.5%	0.2%
Hyperthyroidism	12.8%	1.2%	3.8%	0
Adrenal insufficiency	3.0%	0.7%	0.2%	0
Hepatitis	2.8%	2.3%	0.5%	0.2%
Pneumonitis	2.8%	0.5%	0.2%	0
Thyroiditis	2.8%	0.2%	0.5%	0
Colitis	2.6%	1.9%	0.7%	0
Severe skin reactions	1.9%	1.2%	1.4%	0.7%
Infusion reactions	1.6%	0.2%	0.9% <sup>a</sup>	0.2% <sup>a</sup>
Nephritis	1.4%	0.2%	0.2%	0
Hypophysitis	1.2%	0.9%	0	0

<sup>a</sup>Includes the preferred terms "anaphylactic reaction" and "hypersensitivity," which were experienced by patients in the sunitinib arm. Events are listed in order of incidence in the pembro + axi arm and are included regardless of attribution to study treatment or immune relatedness by the investigator. The specific events are based on a list of terms specified by the sponsor. In addition to the specific terms listed, related terms were also included. Data cutoff date: Aug 24, 2018.

# JAVELIN Renal 101: Avelumab + Axitinib vs Sunitinib u pokročilého renálního karcinomu (RCC)

## JAVELIN Renal 101: study design

### Key eligibility criteria:

- Treatment-naïve aRCC with a clear cell component
- ≥ 1 measurable lesion as defined by RECIST v1.1
- Tumor tissue available for PD-L1 staining
- ECOG PS 0 or 1

### Stratification:

- ECOG PS (0 vs 1)
- Geographic region (USA vs Canada/Western Europe vs ROW)

N = 886

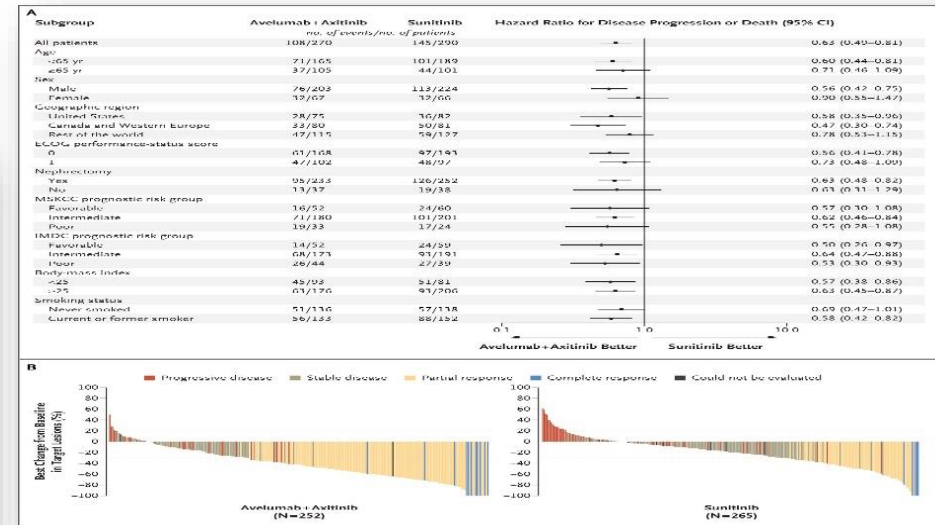
R  
1:1

**Avelumab 10 mg/kg IV Q2W  
+  
Axitinib 5 mg PO BID  
(6-week cycle)**

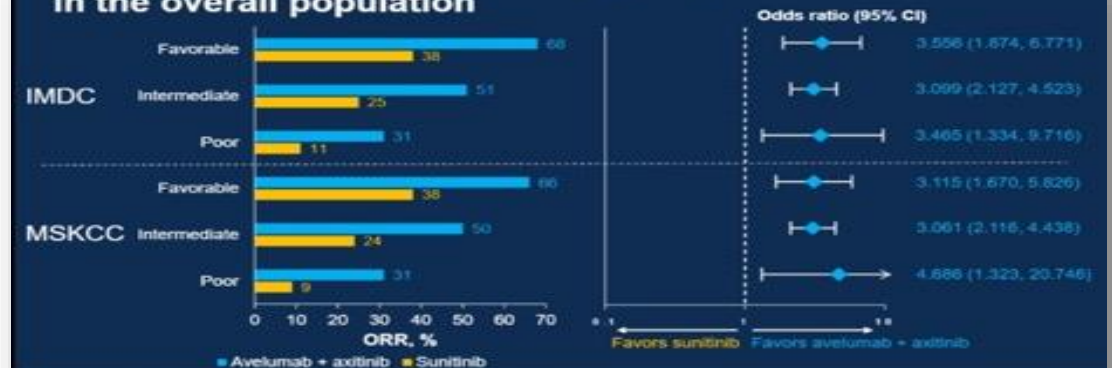
**Sunitinib 50 mg PO QD  
(4 weeks on, 2 weeks off)**

BID, twice per day; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IV, intravenous; PO, orally; Q2W, every 2 weeks; QD, once per day; ROW, rest of the world.

5



## ORR per IRC in prognostic risk groups in the overall population

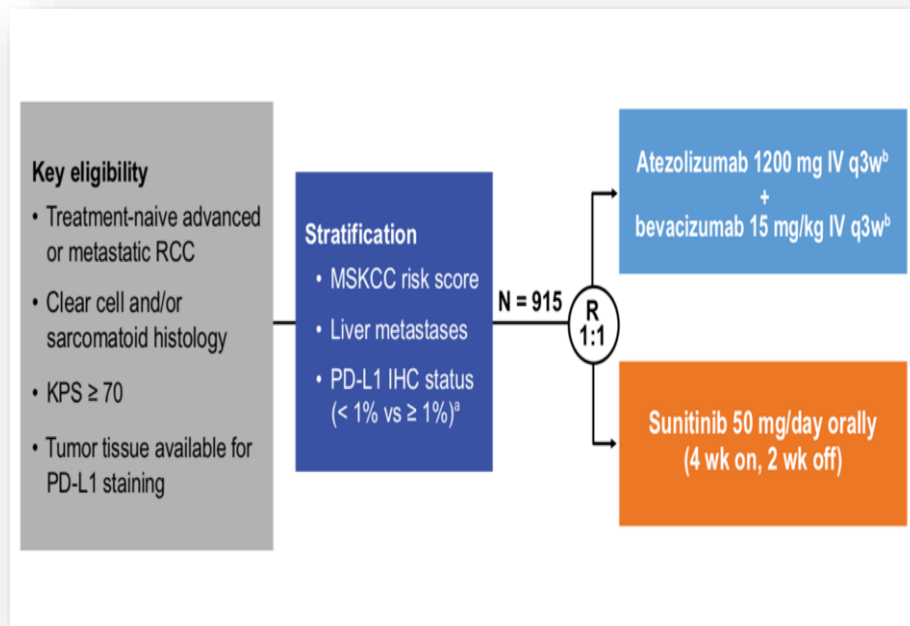


PRESENTED AT: 2019 Genitourinary Cancers Symposium | #GU19

Presented by: Tans K. Chouin, MD

# IMmotion151 :

## Atezolizumab + Bevacizumab versus Sunitinib u pacientů s neléčeným Metastatickým Renálním karcinomem



**Table 1. Baseline Characteristics**

	All Sarc		ITT	
	Atezo + Bev n = 68	Sunitinib n = 74	Atezo + Bev n = 454	Sunitinib n = 461
Median age (range), years	59 (24-79)	59 (28-81)	62 (24-88)	60 (18-84)
Male, n (%)	40 (59)	55 (74)	317 (70)	352 (76)
KPS < 80, n (%)	8 (12)	4 (5)	40 (9)	35 (8)
Liver metastasis, n (%)	14 (21)	16 (22)	78 (17)	82 (18)
Prior nephrectomy, n (%)	55 (81)	55 (74)	334 (74)	330 (72)
Any sarcomatoid component, n (%)	68 (100)	74 (100)	68 (15)	74 (16)
Component of sarcomatoid > 20%, n (%) <sup>a</sup>	27 (44)	25 (40)	27 (44)	25 (40)
PD-L1+, n (%)	36 (53)	50 (68)	178 (39)	184 (40)
MSKCC risk category, n (%)				
Favorable (0)	3 (4)	8 (11)	89 (20)	90 (20)
Intermediate (1 or 2)	48 (71)	56 (76)	311 (69)	318 (69)
Poor ( $\geq$ 3)	17 (25)	10 (14)	54 (12)	53 (12)

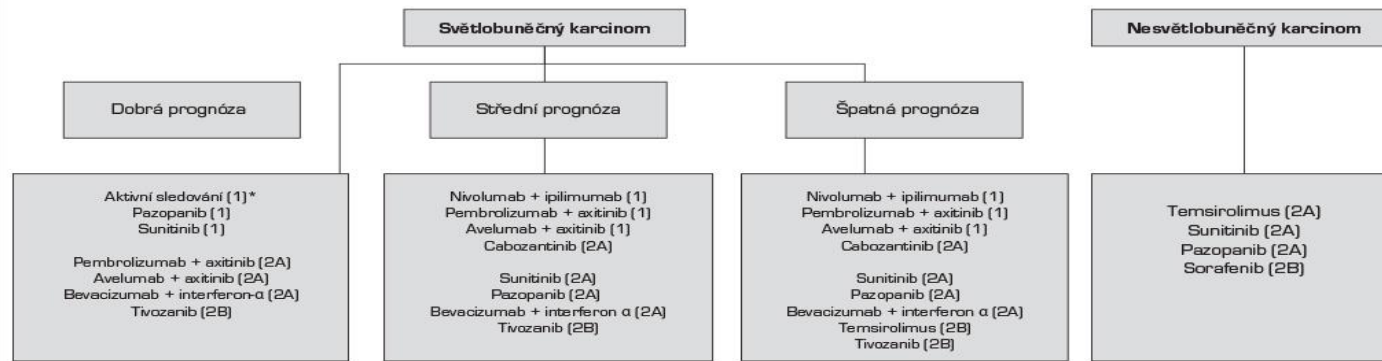
Atezo, atezolizumab; Bev, bevacizumab; Sarc, sarcomatoid.  
<sup>a</sup> Denominator is based on the number of > 20% component of sarcomatoid-evaluable patients (n = 62 for each treatment arm).

Pacienti s mRCC se sarkomatoidní histologií měli delší OS a PFS a větší počet ORR/CR pokud byli léčeni kombinací atezo + bev než sunitinibem, bez ohledu na PD-L1 status.

## Další linie léčby

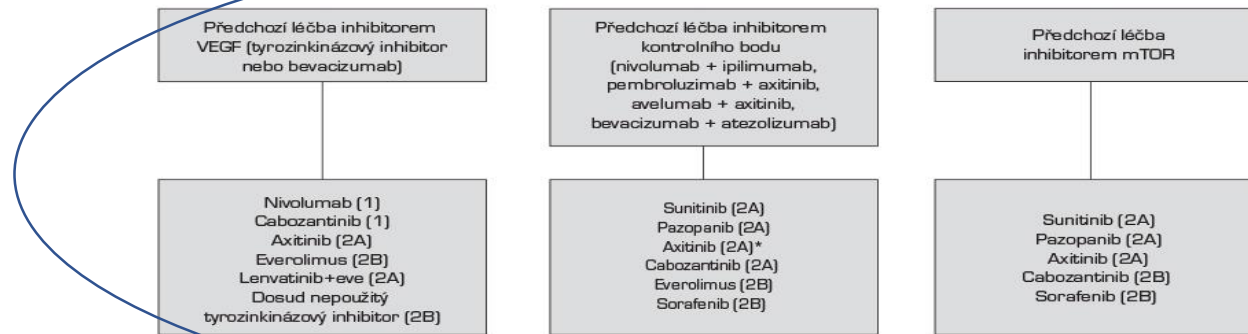
- záleží na předléčení

### Léčba mRCC první linie



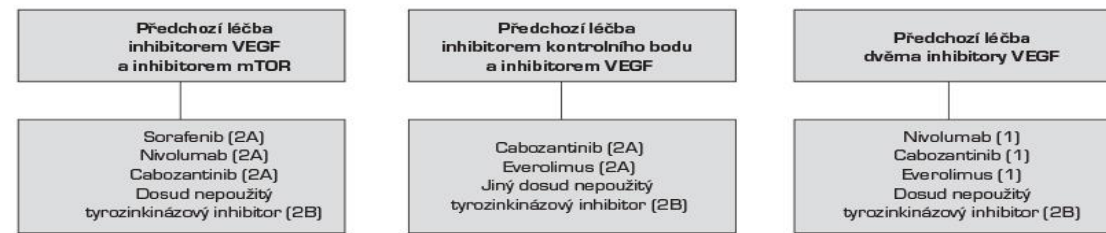
\* Možnost u plicních mts, světlobuněčné histologie, grade ISUP 1

### Léčba mRCC druhé linie



\* Pokud nebyl použit v dřívější linii léčby

### Léčba mRCC třetí linie



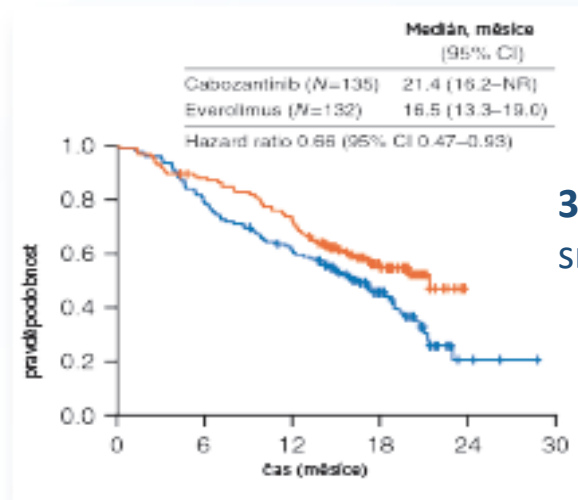
#### Poznámka:

Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanované SÚKL.

<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

# Studie fáze 3, METEOR: cabozantinib - významně lepší výsledky léčby než everolimus po sunitinibu

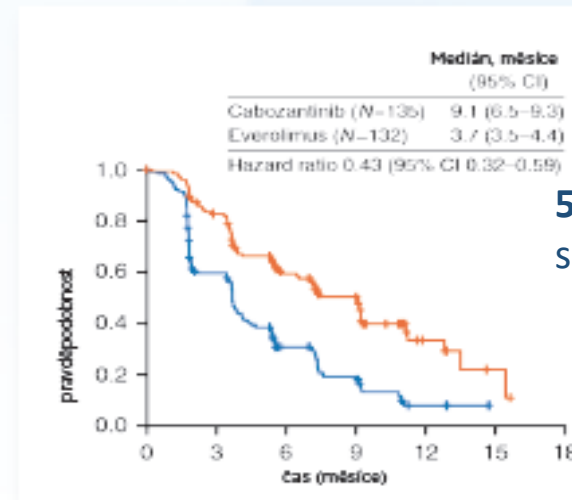
Celkové přežití u pacientů předléčených sunitinibem



**34%**  
snížení rizika úmrtí

	Medián, měsíce
<b>Cabozantinib (n=135)</b>	<b>21,4</b>
<b>Everolimus (n=132)</b>	16,5
HR = 0,66 (95 % CI; 0,47 - 0,93)	

Období bez progresu u pacientů předléčených sunitinibem



**57%**  
snížení rizika progresu

	Medián, měsíce
<b>Cabozantinib (n=135)</b>	<b>9,1</b>
<b>Everolimus (n=132)</b>	3,7
HR = 0,43 (95 % CI; 0,32 - 0,59)	

# Kabozantinib je hrazen

- ve druhé linii terapie pokročilého světlebuněčného karcinomu ledvin (RCC) u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0 - 1 dle ECOG, kteří už absolvovali terapii tyrozinkinázovým inhibítorem a kteří nevykazují přítomnost symptomatických mozkových metastáz anebo jsou jejich mozkové metastázy adekvátně léčené (stabilní a asymptomatické).
- léčba hrazena do progresu onemocnění podle platných doporučení RECIST.



# Nivolumab versus Everolimus >5 let Follow-up u pacientů s pokročilým Renálním karcinomem: Finální Analýsa CheckMate 025 Trial (ASCO GU 2020)

CheckMate 025

## CheckMate 025: Study Design

Phase 3, randomized, open-label study of nivolumab vs everolimus in patients with advanced or metastatic clear cell RCC who have received prior antiangiogenic therapy

**Key Inclusion Criteria**

- Advanced/metastatic clear cell RCC
- ≤3 total prior regimens
- 1 or 2 prior antiangiogenic therapies
- Progression ≤6 months before enrollment
- KPS ≥70
- No CNS metastases
- No prior therapy with mTOR inhibitor
- No condition requiring glucocorticoids

R  
1:1

N = 821

**Nivolumab**  
3 mg/kg IV Q2W

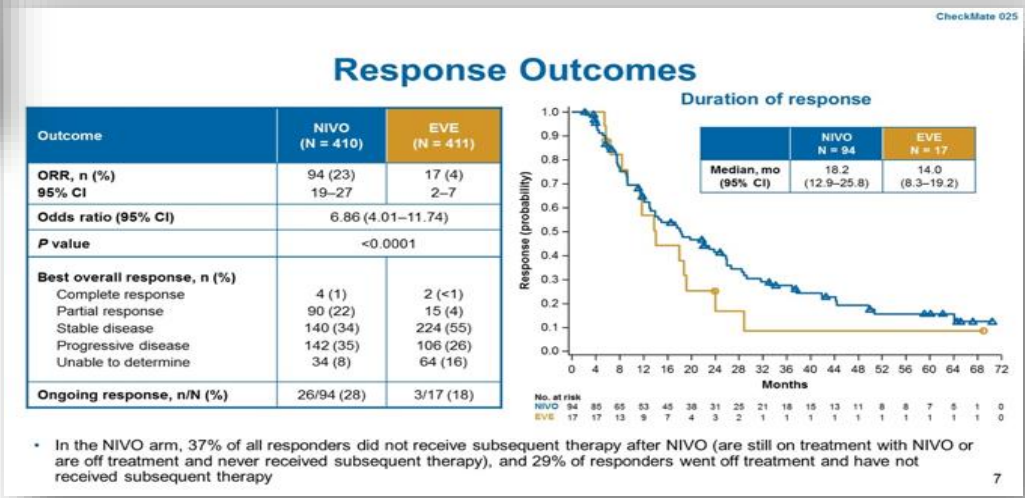
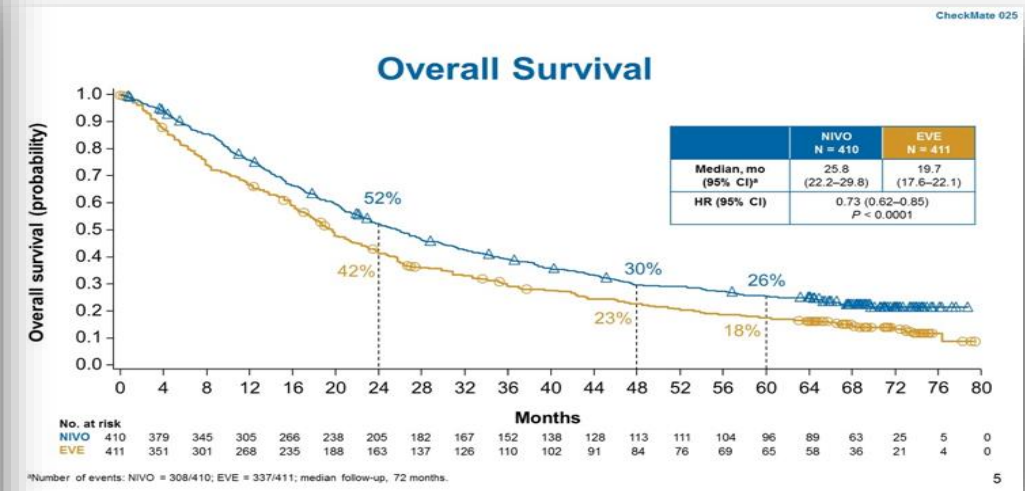
**Everolimus**  
10 mg PO QD

Protocol amendment in August 2015 allowed crossover to NIVO

**Primary endpoint:** OS  
**Secondary endpoints<sup>b</sup>:** ORR, PFS, OS by PD-L1 expression, incidence of AEs  
**Primary analysis:** Minimum 14 months' follow-up (June 2015)  
**Final analysis:** Minimum 64 months' follow-up; median 72 months' follow-up (August 2019)

<sup>a</sup>Patients were allowed to continue treatment beyond progression if investigator-assessed clinical benefit was achieved and treatment had an acceptable side-effect profile.  
<sup>b</sup>ORR and PFS were assessed by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1.  
 AE, adverse event; KPS, Karnofsky performance status; mTOR, mammalian target of rapamycin; NIVO, nivolumab; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; R, randomized; RCC, renal cell carcinoma.  
 Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1803–1813.

3



## Imunoterapie - způsob podání

	<b>dávka</b>	<b>den aplikace</b>	<b>opakování cyklu</b>
Nivolumab	240 mg TD nebo 480 mg TD		240 mg à 2 týdny 480 mg à 4 týdny do progrese či toxicity, optimální celková doba podání není známa*
Pembrolizumab +	200 mg		à 3 týdny i.v.
Axitinib	5 mg	2x denně	s možnou eskalací 10 mg kontinuálně*
Avelumab +	10 mg/kg i.v.		à 2 týdny
Axitinib	5 mg tbl	2x denně	s možnou eskalací 10 mg kontinuálně*
Bevacizumab +	15 mg/kg i.v.		à 3 týdny
Atezolizumab	1200 mg i.v.		à 3 týdny*
Nivolumab	3 mg/kg		první 4 cykly à 3 týdny poté 240 mg à 2 týdny nebo 480 mg à 4 týdny během 60 minut*
ipilimumab	1 mg/kg		à 3 týdny 4 cykly

\* Nutno dodržovat aktuální indikační omezení a způsob úhrady stanovené SUKL, která omezuje podávání imunoterapie na 2 roky.

**Imunoterapie u metastatického  
renálního karcinomu u nás doma ....**

# Jaká je situace v ČR? úhradová vyhláška



Nivolumab je hrazen



v **monoterapii** k léčbě pokročilého světlebuněčného renálního karcinomu po vyčerpání jedné až dvou linií terapie inhibitory tyrozinkinázy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni mTOR inhibitory;



v **kombinaci** s ipilimumabem u dospělých pacientů v první linii léčby pokročilého světlebuněčného karcinomu ledviny se střední/špatnou prognózou (s prognostickým skóre dle IMDC o hodnotě 1-6)

.....za  
dodržení  
dalších  
podmínek

- a) pacient má výkonnostní stav 0 - 1 dle ECOG;
- b) pacient nevykazuje přítomnost symptomatických mozkových metastáz anebo mozkové metastázy jsou adekvátně léčené;
- e) pacient není dlouhodobě léčen systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu nad 10 mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou;
- f) pacient nemá diagnostikované závažné aktivní systémové autoimunitní onemocnění s výjimkou následujících onemocnění: diabetes mellitus I. typu, autoimunitní zánět štítné žlázy, kožní autoimunitní onemocnění (např. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecie, vitiligo);
- g) pacient má přijatelnou funkci ledvin a jater (hladina kreatininu je menší nebo rovna 1,5x ULN (pro indikaci renálního karcinomu menší nebo rovna 3x ULN), hladina bilirubinu menší nebo rovna 1,5x ULN, u pacientů s Gilbertovým syndromem menší nebo rovna 3x ULN, hladina AST a ALT menší nebo rovna 3x ULN, v případě přítomnosti jaterních metastáz menší nebo rovna 5x ULN), a současně uspokojivé hodnoty krevního obrazu (hladina hemoglobinu větší nebo rovna 90 g/l, počet leukocytů větší nebo roven 2,5 x 10 na devátou /l, počet neutrofilů větší nebo roven 1,5 x 10 na devátou /l, počet trombocytů větší nebo roven 100 x 10 na devátou /l);
- Monoterapie je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4 - 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v monoterapii renálního karcinomu hrazeno podání maximálně 52 cyklů léčby nivolumabem v režimu dávkování 240 mg každé dva týdny, nebo maximálně 26 cyklů v režimu dávkování 480 mg každé čtyři týdny.
- V rámci kombinací terapie s ipilimumabem u pokročilého karcinomu ledviny je z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazeno podání maximálně 4 dávek ipilimumabu, léčba nivolumabem je hrazena do potvrzení progresu onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením v odstupu 4 - 8 týdnů z důvodu odlišného mechanismu účinku imuno-onkologické terapie, maximálně po dobu 60 měsíců. V případě předčasného ukončení léčby ipilimumabem z důvodu jeho toxicity je nadále hrazena terapie nivolumabem dle výše uvedených podmínek.

# Renální karcinom



DG PRO MULTIDISCIPLINÁRNÍ TÝM



PŘÍNOS MÁ LÉČBA CÍLENÁ I LÉČBA  
IMUNOTERAPIÍ



OHLED NA VE VÝBĚRU NA KVALITU  
ŽIVOTA (NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY)