

Update systemische behandeling van het niercelcarcinoom en spierinvasief blaascarcinoom

Tom van der Hulle
Internist-Oncoloog LUMC

Onderwerpen

RCC

- Adjuvante behandeling
- Nieuwe combinatie behandelingen

UCC

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

Onderwerpen

RCC

- **Adjuvante behandeling**
- Nieuwe combinatie behandelingen

UCC

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

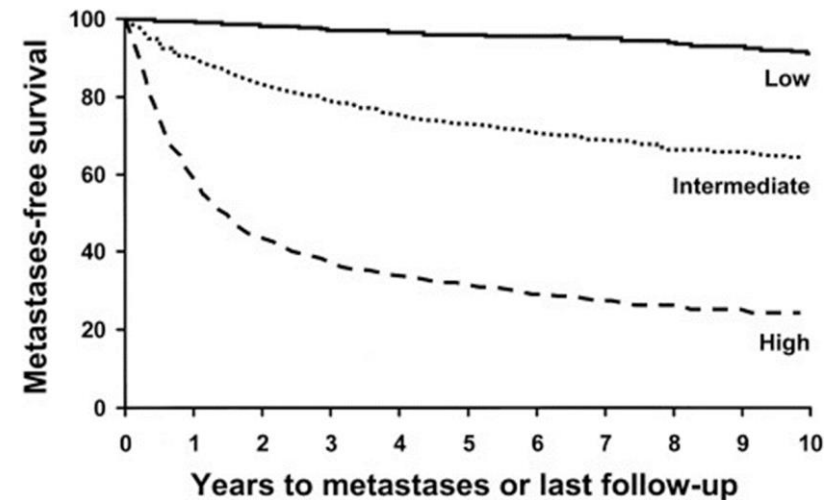
Adjuvante behandeling voor RCC nodig?

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

Table 3. SSIGN score for localised RCC [19]

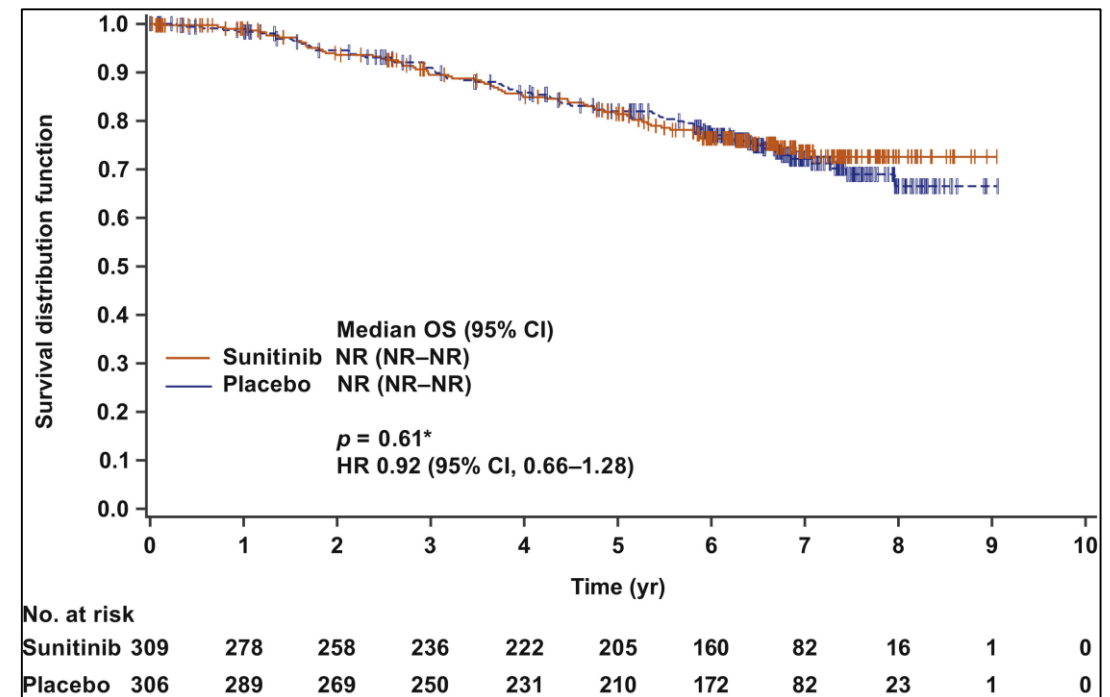
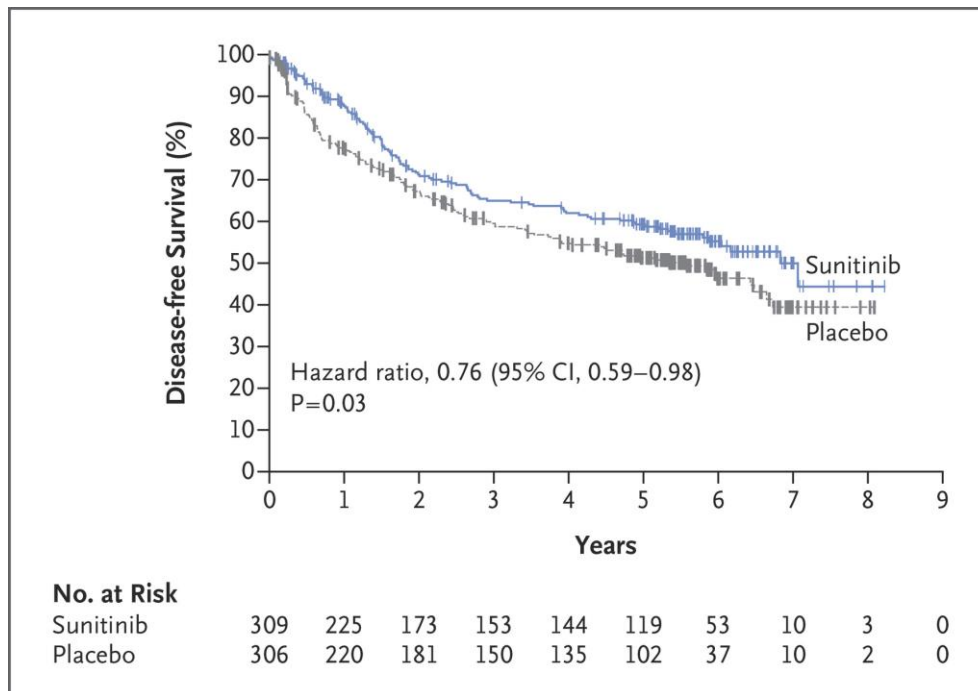
Feature		Score
Pathological T category of primary tumour (as per 2002 TNM staging)	pT1a	0
	pT1b	2
	pT2	3
	pT3a-pT3c	4
	pT4	4
Regional lymph node status (as per 2002 TNM staging)	pNx or pN0	0
	pN1 or pN2	2
Tumour size	<10 cm	0
	10 cm or more	1
Nuclear grade	1 or 2	0
	3	1
	4	3
Histological tumour necrosis	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:

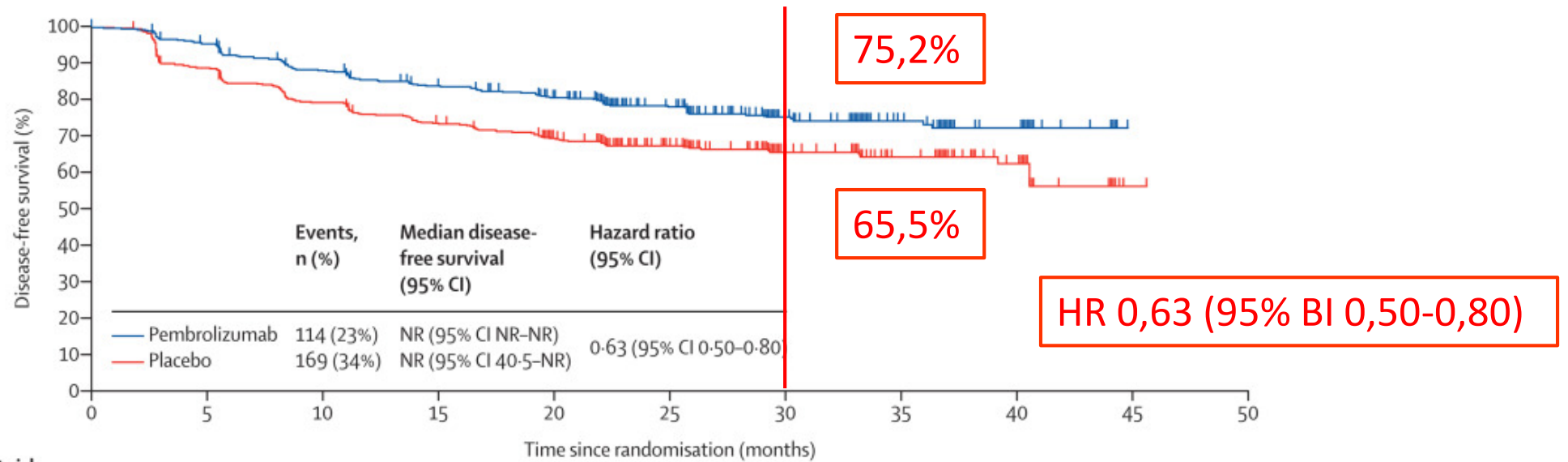
Keynote-564	Pembrolizumab
Immotion 010	Atezolizumab
CheckMate 914	Nivolumab +/- Ipilimumab
Prosper	Nivolumab
Rampart	Durvalumab +/- Tremelimumab

Adjuvante immunotherapie?

- 5 studies:

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

Adjuvant pembrolizumab

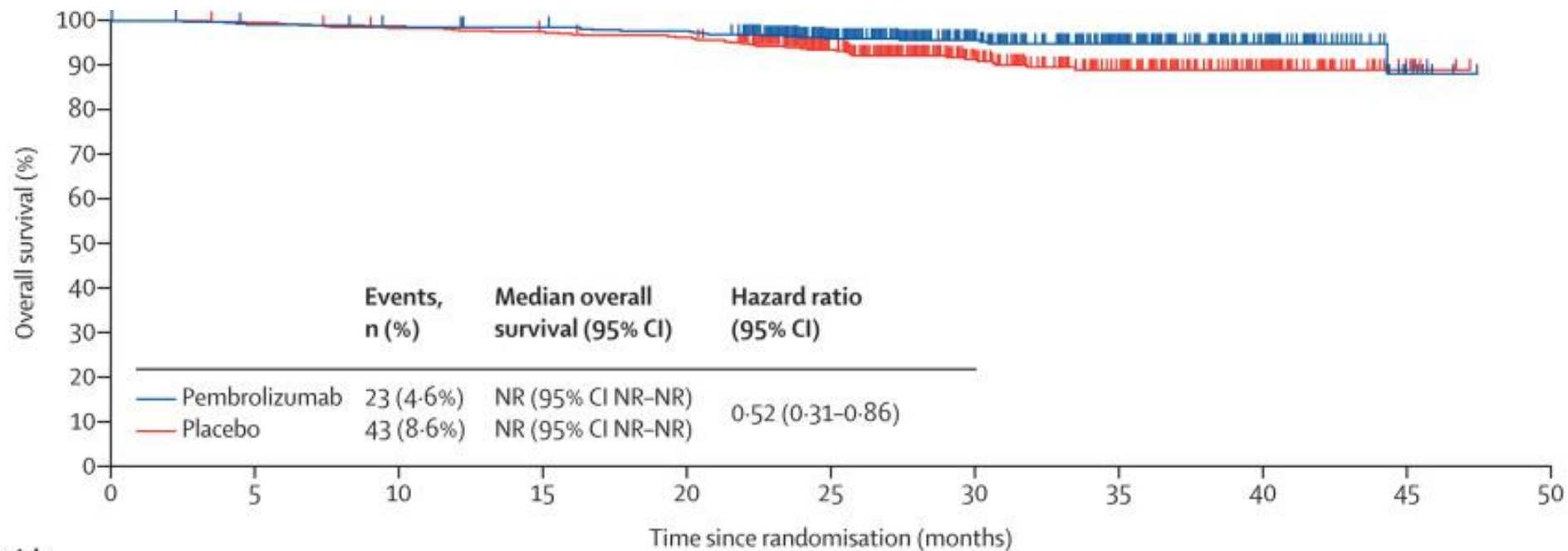


Number at risk (number censored)	Time since randomisation (months)										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembrolizumab	496 (0)	458 (16)	416 (23)	398 (30)	361 (43)	255 (139)	135 (251)	77 (307)	37 (345)	0 (382)	0 (382)
Placebo	498 (0)	437 (6)	389 (7)	356 (11)	325 (23)	230 (109)	125 (209)	74 (258)	33 (298)	1 (328)	0 (329)

Disease risk category

M0 intermediate-high	87/422	127/433		0.68 (0.52-0.89)
M0 high	20/40	23/36		0.60 (0.33-1.10)
M1 no evidence of disease	7/29	19/29		0.28 (0.12-0.66)

(nog) geen verschil in OS



Number at risk (number censored)	Time since randomisation (months)										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembrolizumab	496 (3)	489 (3)	485 (5)	482 (7)	477 (8)	360 (117)	231 (245)	146 (328)	63 (411)	8 (465)	0 (473)
Placebo	498 (0)	494 (2)	486 (4)	481 (5)	474 (6)	352 (115)	219 (241)	138 (317)	61 (394)	9 (446)	0 (455)

Bijwerkingen

	Pembrolizumab (n=488)	Placebo (n=496)
Graad ≥ 3	32%	18%
Vroegtijdig gestopt vanwege bijwerkingen	21%	2%
IO toxiciteit	36%	7%
Prednison ≥ 40 mg noodzakelijk	8%	1%
Hypothyreoïdie	21%	4%
Hyperthyreoïdie	13%	
Bijnierinsufficiëntie	n=10	
Hypofysitis	n=2	
IO gemedieerde longziekte	n=2	

Moeten we dit voorschrijven?

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.

U bevindt zich hier: [Home](#) / [Management en beleid](#) /

Eenzijdig en absurd besluit om minder kankermedicijnen voor te schrijven

[Deel](#) [Deel](#)

ARTICLEID: 17195

GEPUBLICEERD OP: 19 MEI 2023



Sommige geneesmiddelen zullen binnenkort niet meer beschikbaar gesteld worden aan kankerpatiënten

De Nederlandse oncologen hebben besloten alleen nog maar medicijnen voor te schrijven die de kans op terugkeer van kanker met 40 procent verlagen. Nu is dat nog 30 procent. Een ingrijpend en onwenselijk besluit, vindt Liane den Haan: "Oncologen en andere medisch specialisten gaan over de toepassing van medicijnen en niet over de toelating", stelt het Tweede Kamerlid.

Onderwerpen

RCC

- Adjuvante behandeling
- **Nieuwe combinatie behandelingen**

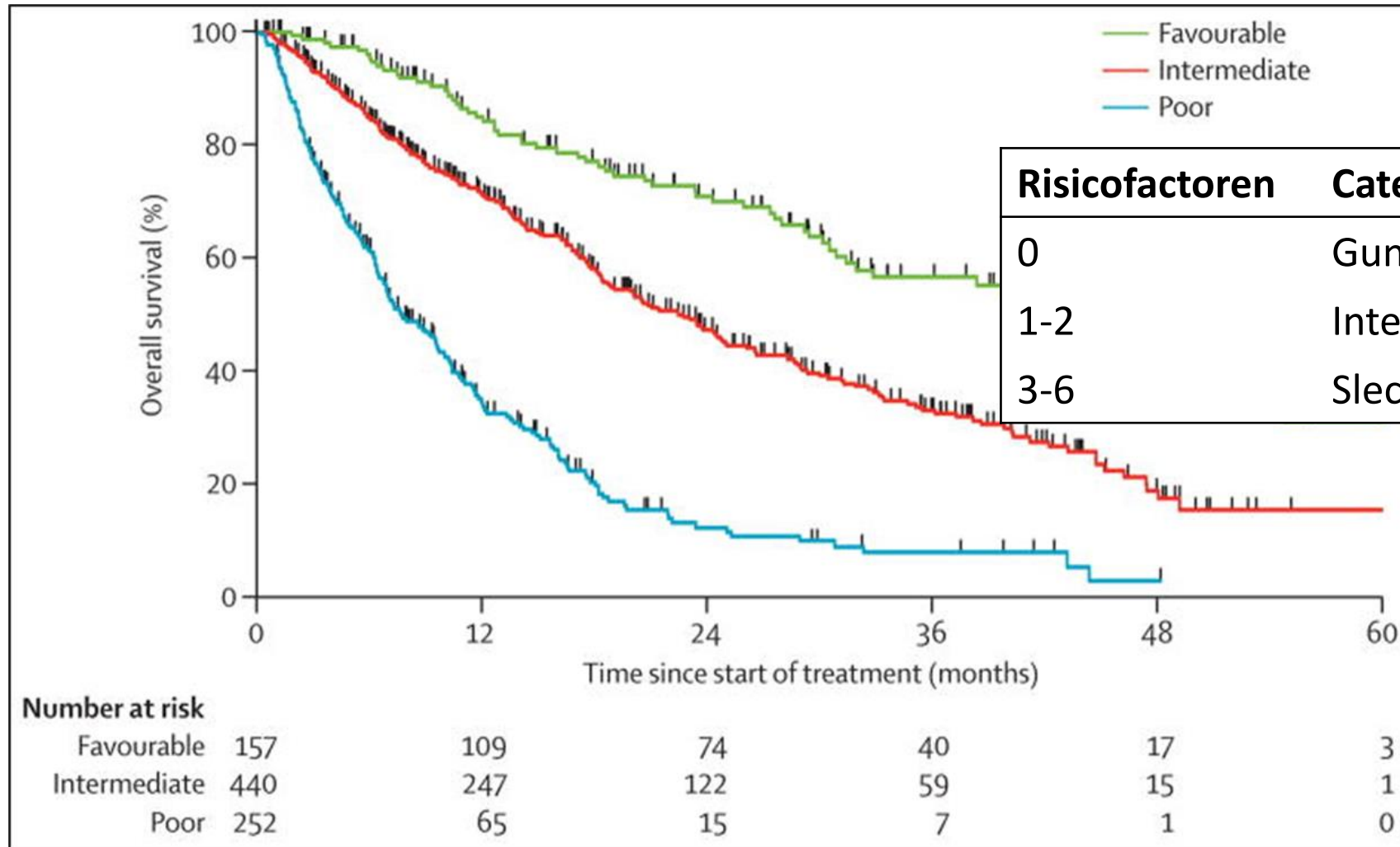
UCC

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

Prognose

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

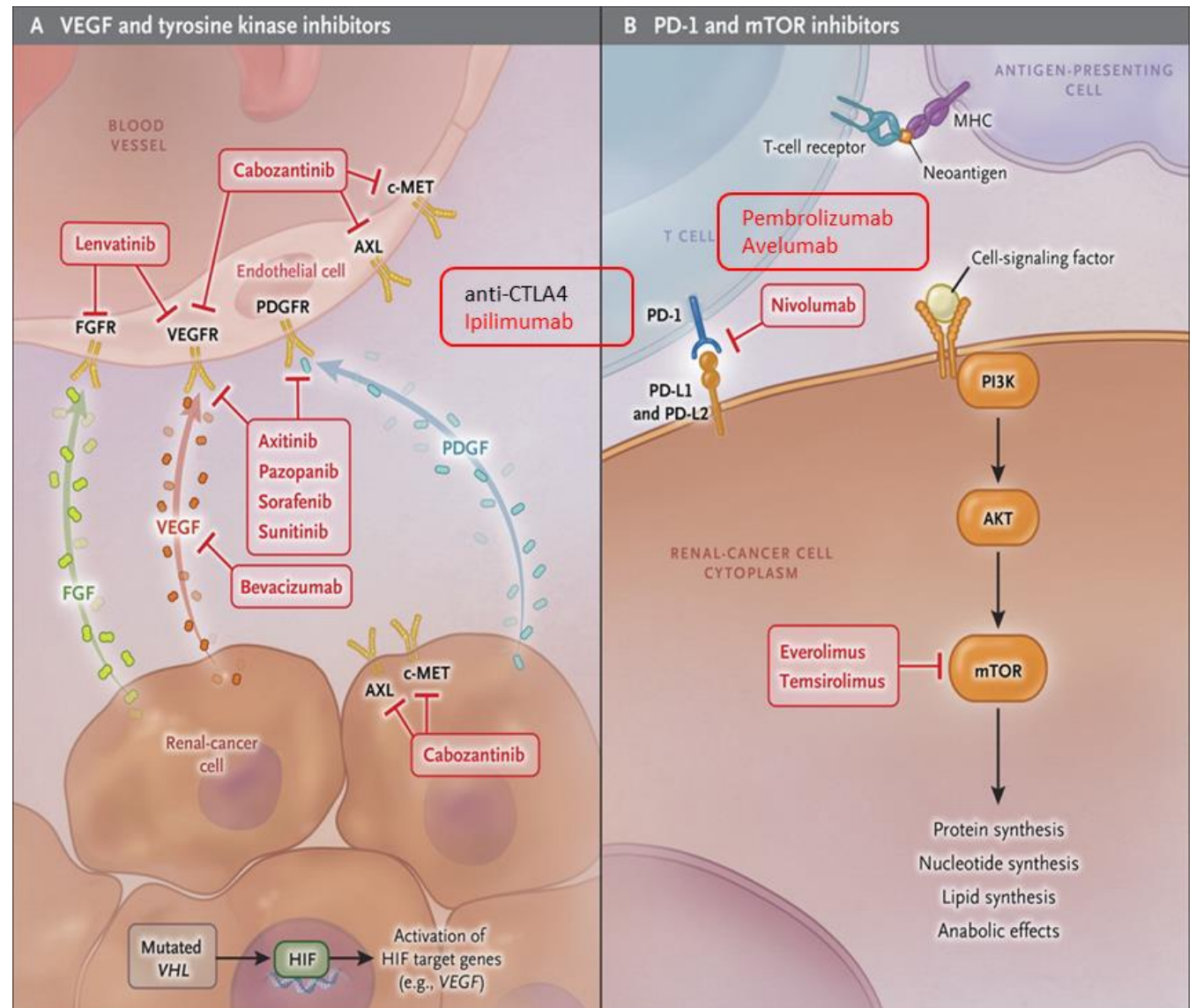
Prognose bij start systeemtherapie



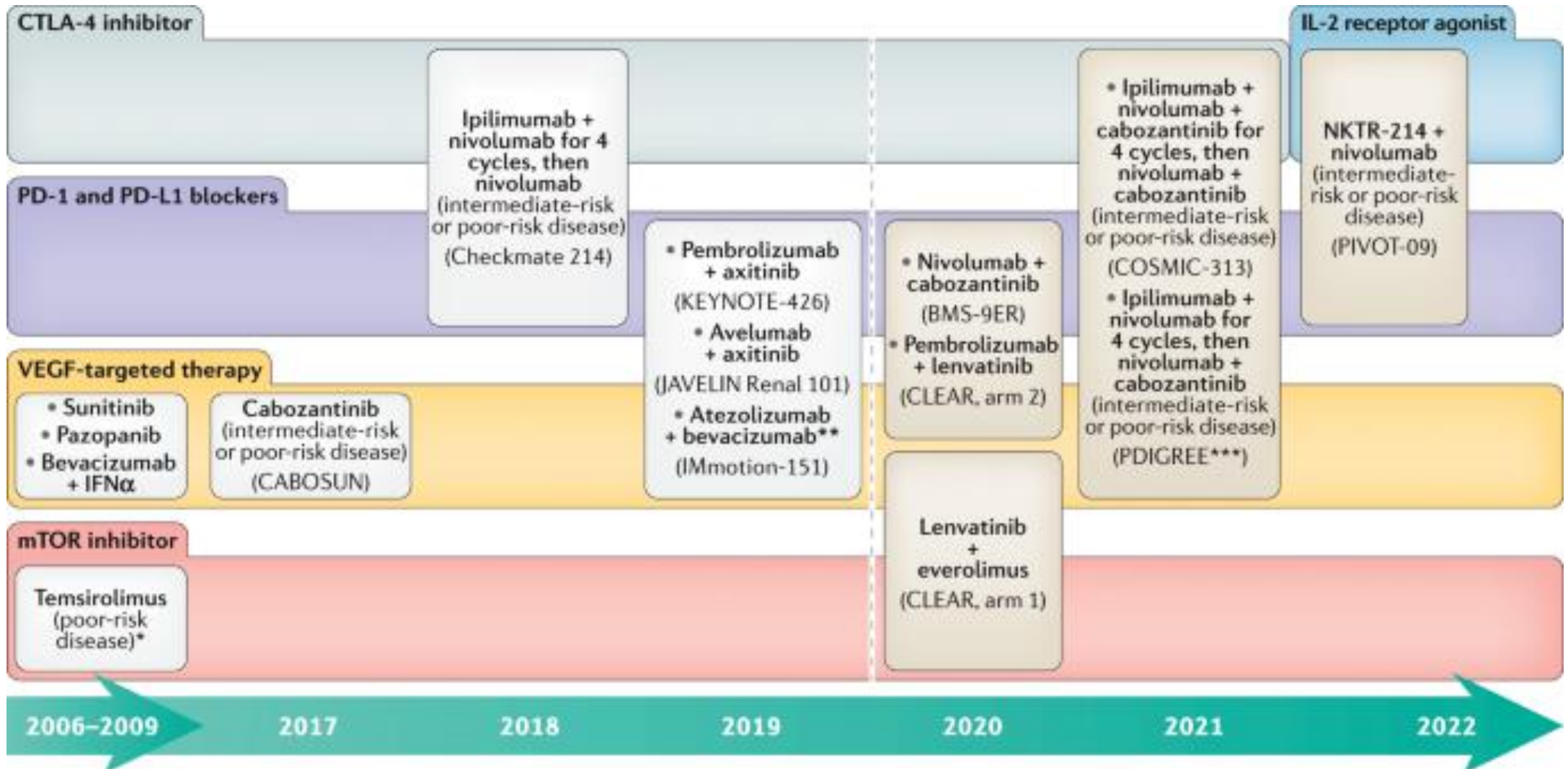
Risicofactoren	Categorie	Mediane overleving
0	Gunstig	43,2 maanden
1-2	Intermediair	22,5 maanden
3-6	Slecht	7,8 maanden

Behandeling mRCC

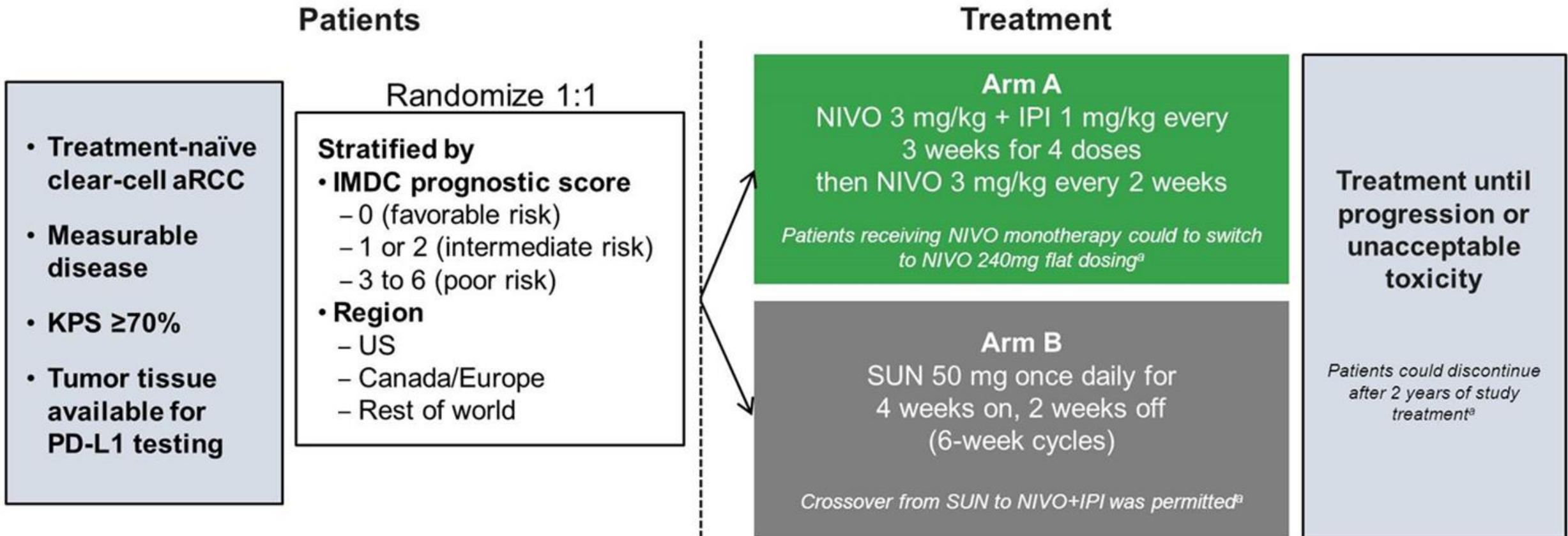
- Immunotherapie
 - Anti-PD-(L)1
 - Anti-CTLA-4
- TKI's
 - 1^e lijn:
 - Pazopanib
 - Sunitinib
 - Axitinib
 - 2^e lijn:
 - Cabozantinib
 - Lenvatinib (+ everolimus)
- mTOR inhibitor
 - Everolimus



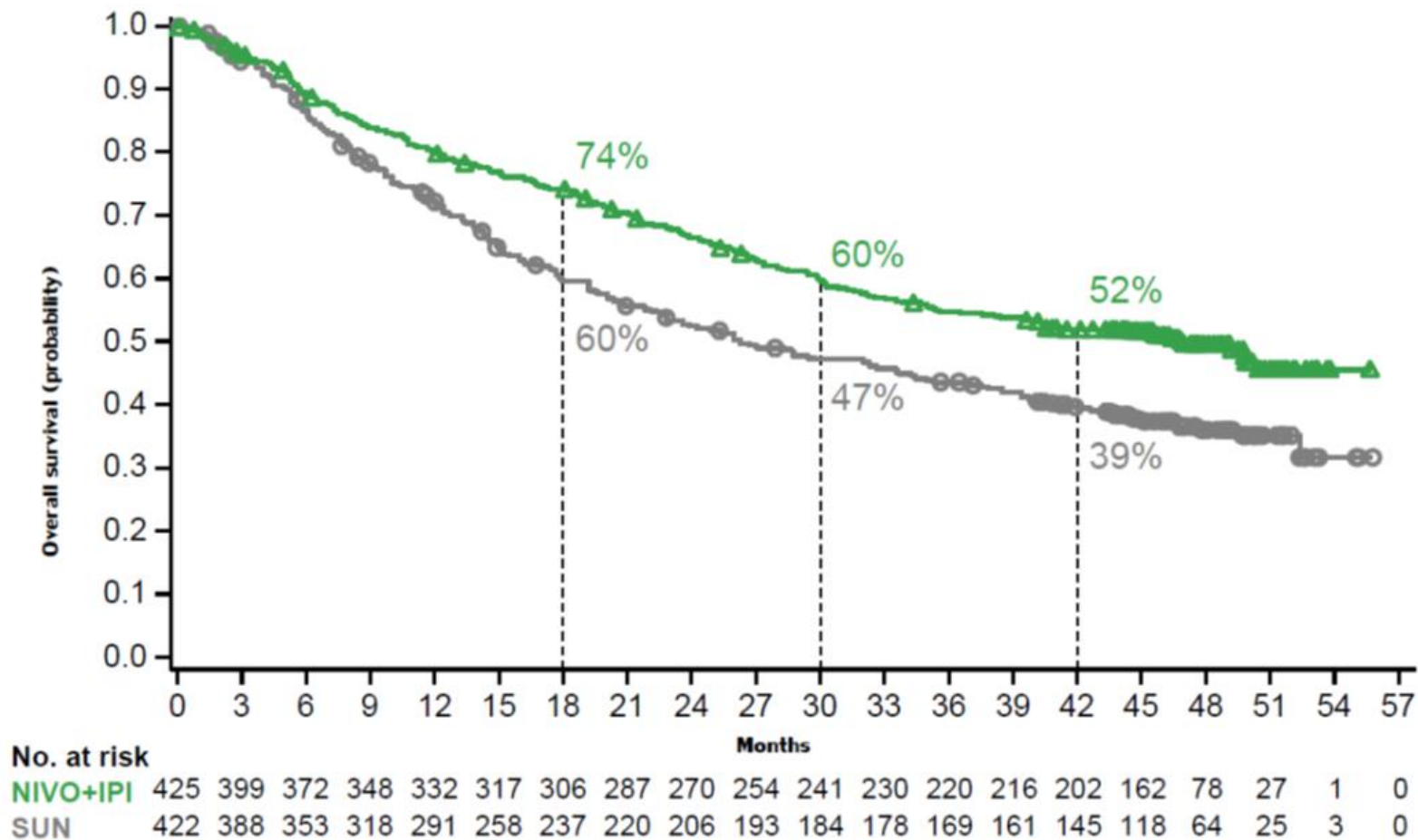
Ontwikkelingen



Nivolumab + Ipilimumab

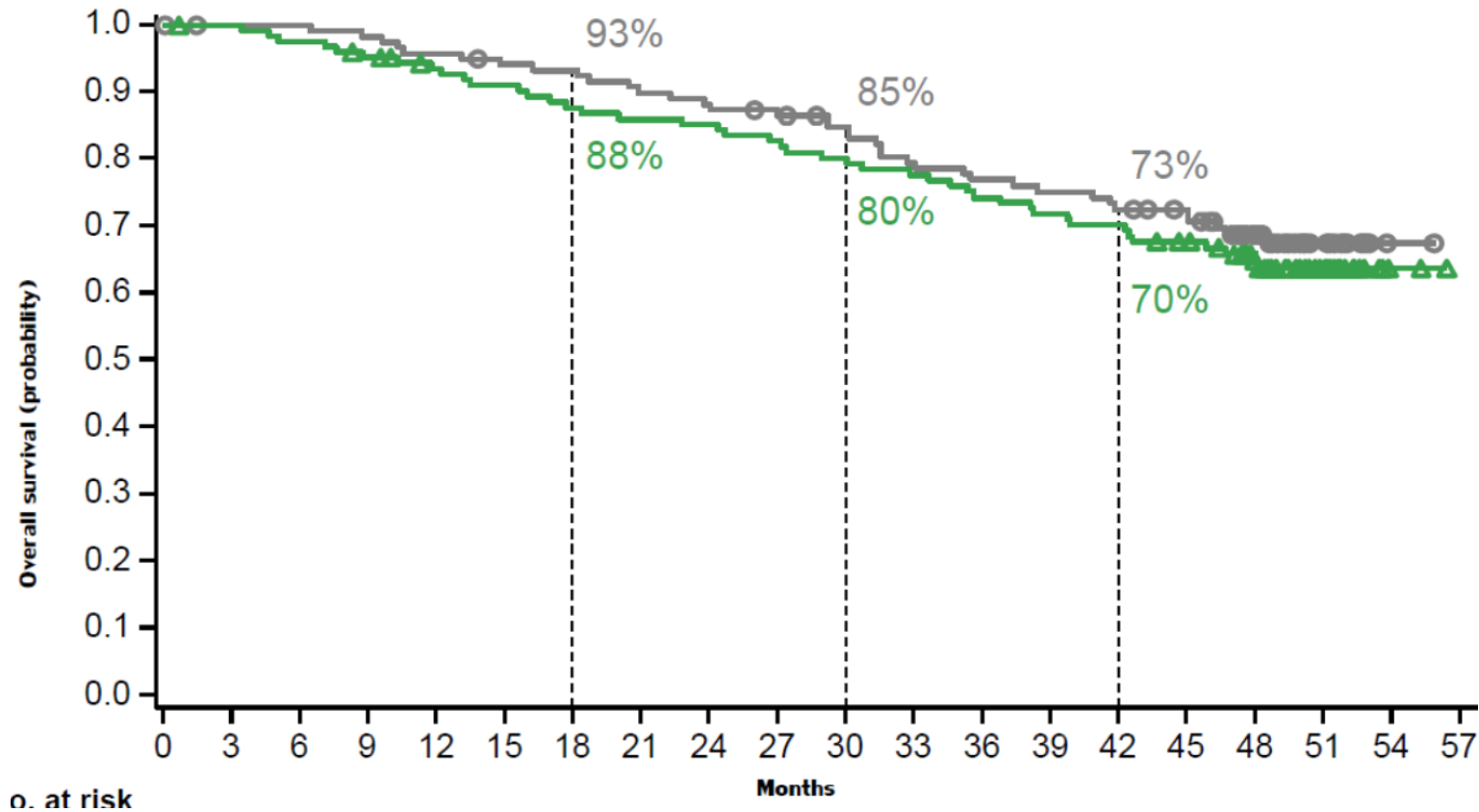


OS intermediaire en slechte prognose groep



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	

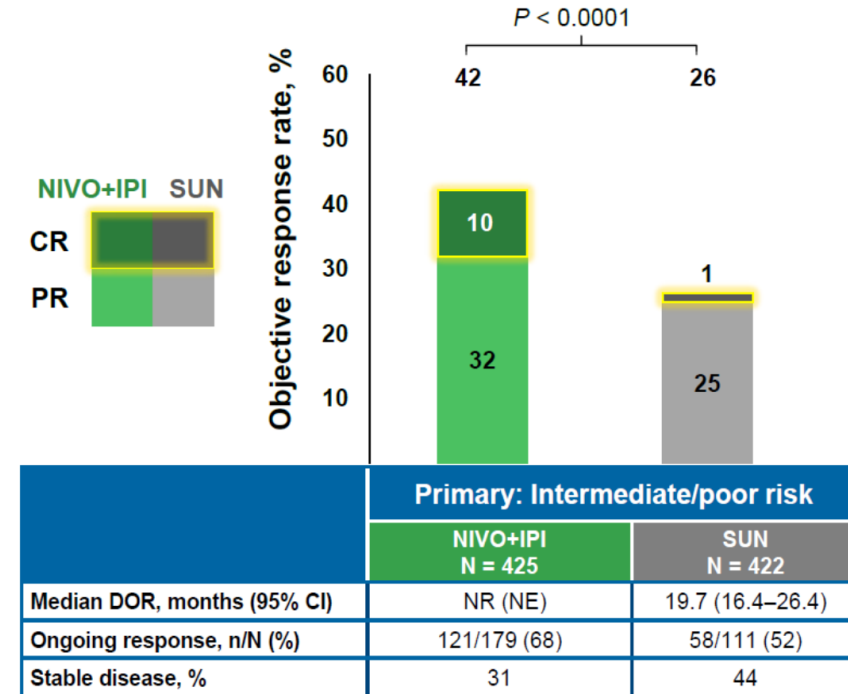
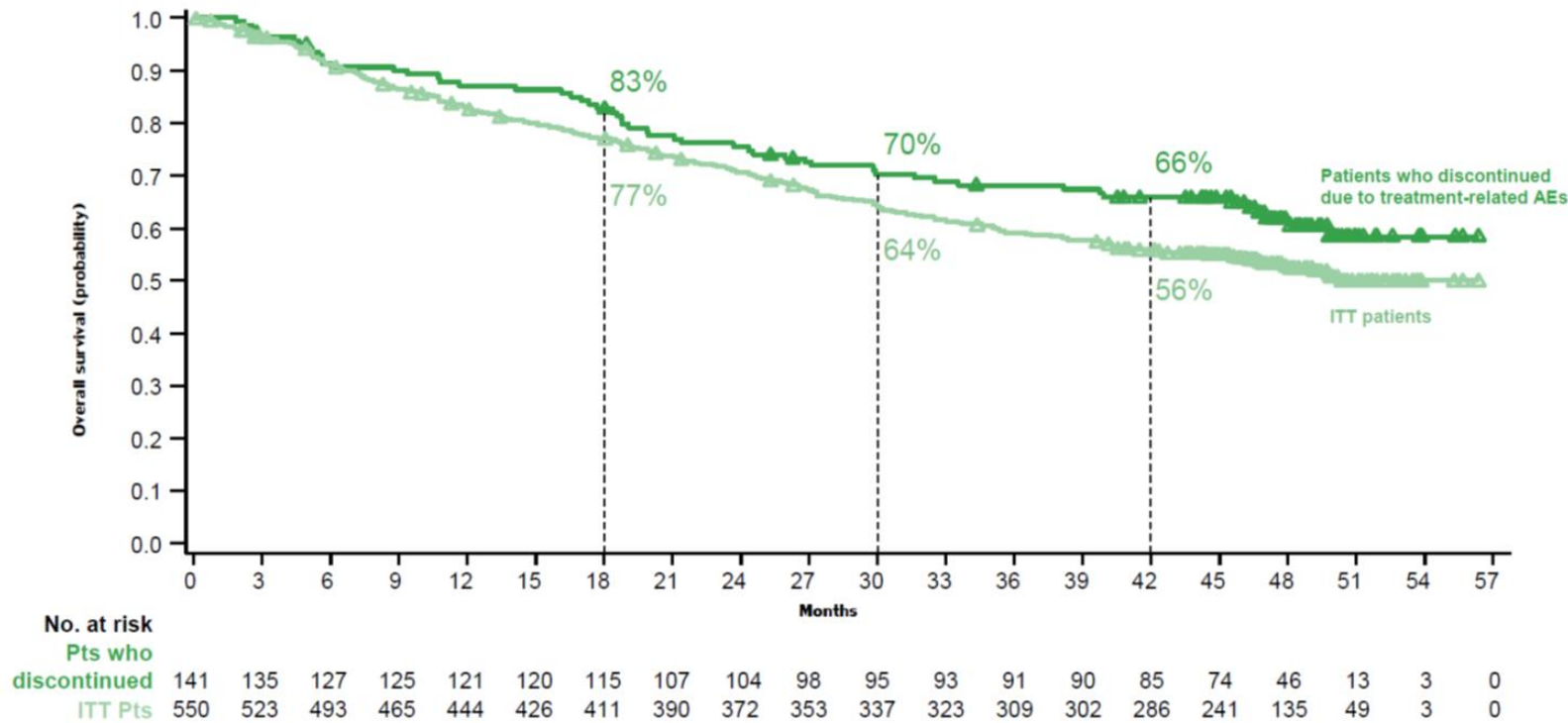
OS goede prognose groep



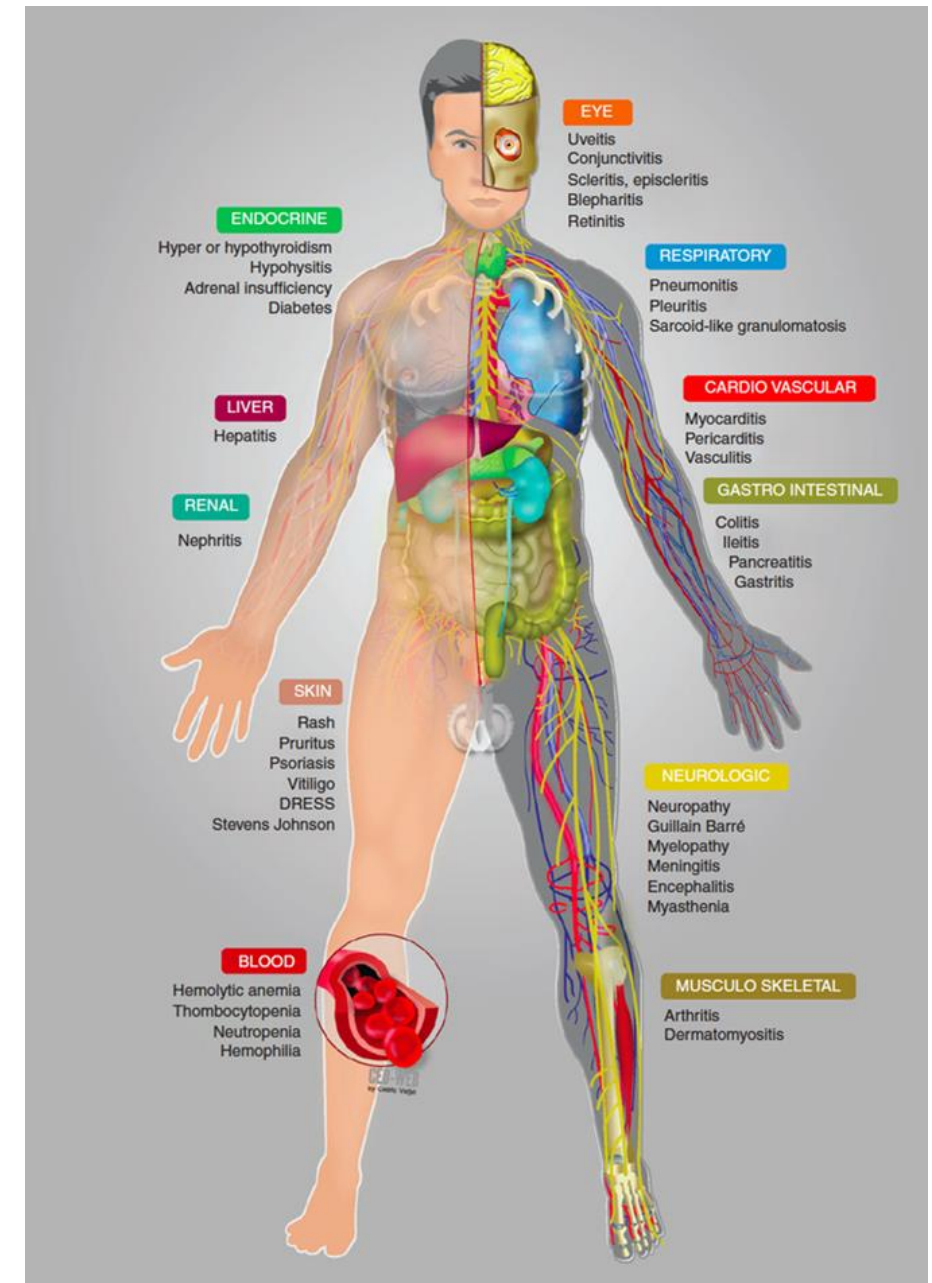
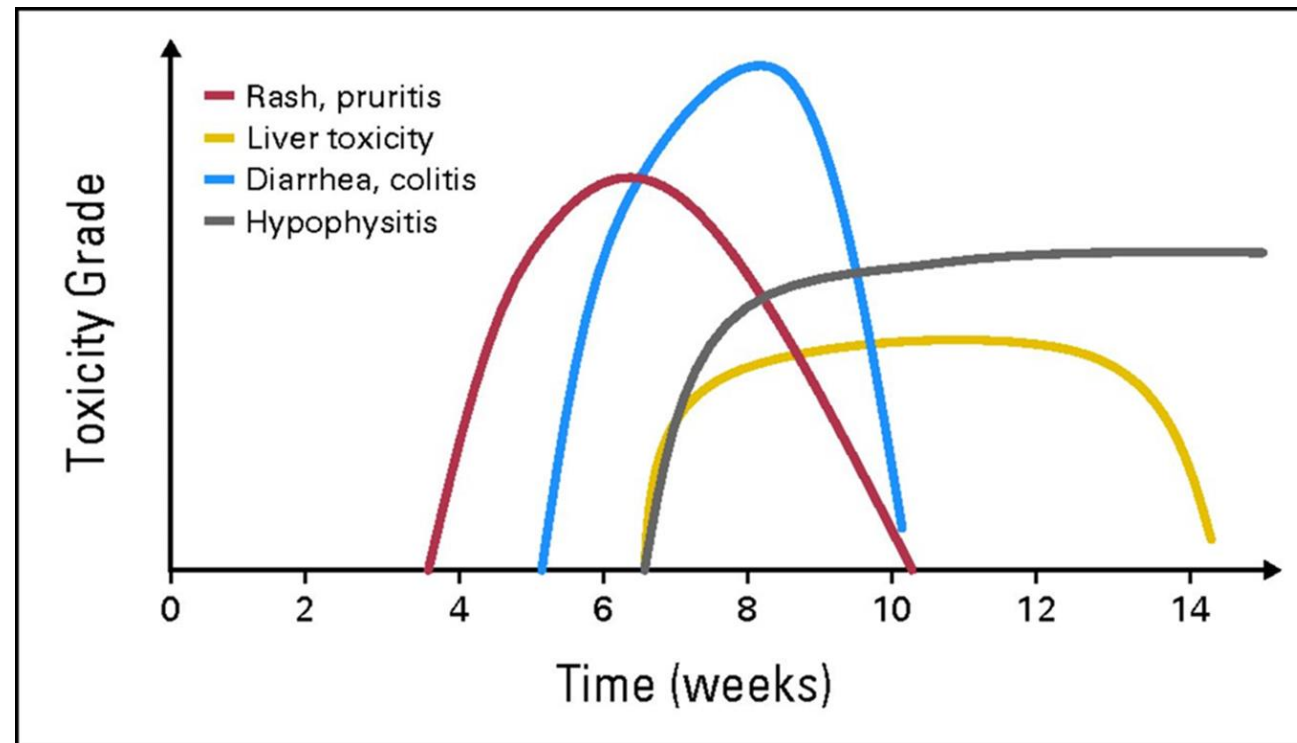
Minimum follow-up	OS	NIVO+IPI N = 125	SUN N = 124
17.5 mo ^{1,a}	Median, mo (95% CI)	NR (NE)	NR (NE)
	HR (99.8% CI)	1.45 (0.51–4.12) P = 0.27	
30 mo ²	Median, mo (95% CI)	NR (NE)	NR (NE)
	HR (95% CI)	1.22 (0.73–2.04) P = 0.44	
42 mo	Median, mo (95% CI)	NR (NE)	NR (NE)
	HR (95% CI)	1.19 (0.77–1.85) P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

Complete en langdurige respons mogelijk

OS in Patients Who Discontinued Due to Treatment-Related AEs Post hoc analyses in the NIVO+IPI arm



Bijwerkingen IO



Bijwerkingen TKI's

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



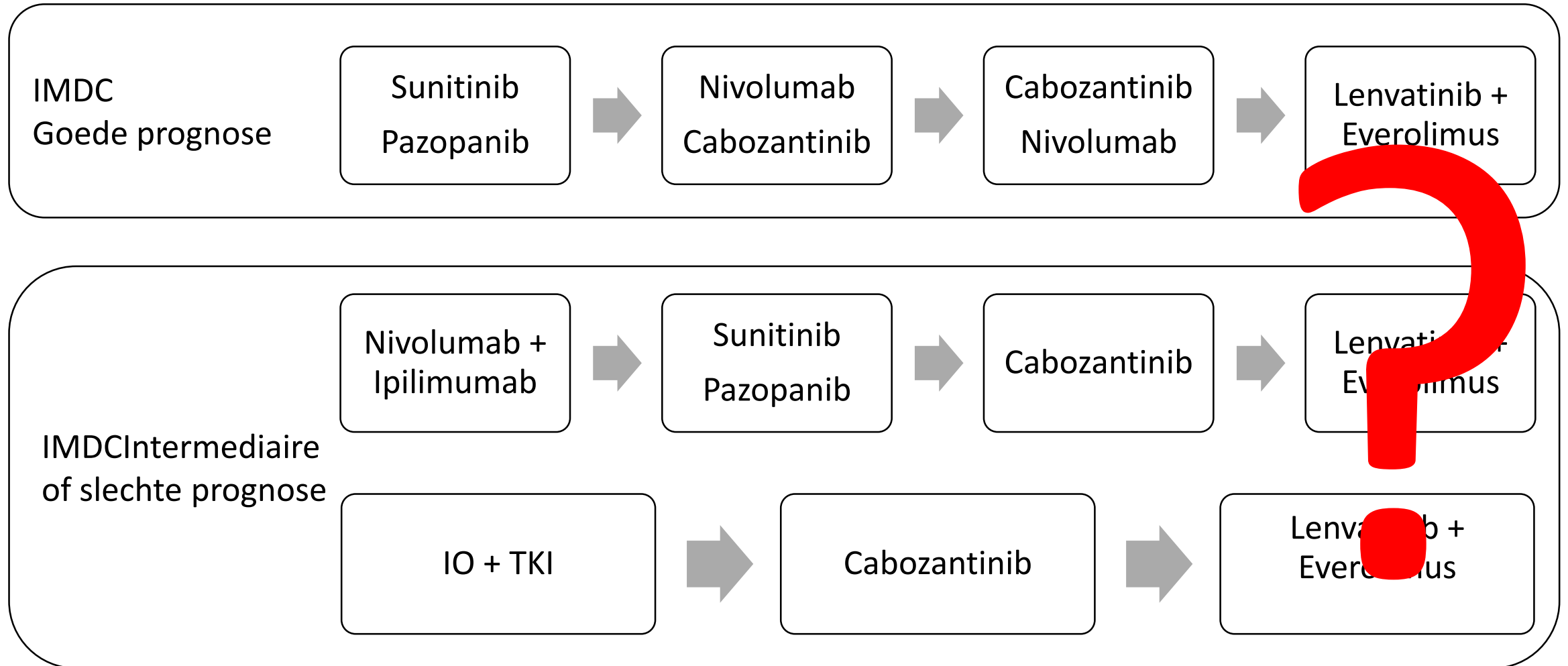
Inmiddels veel nieuwe opties

	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?

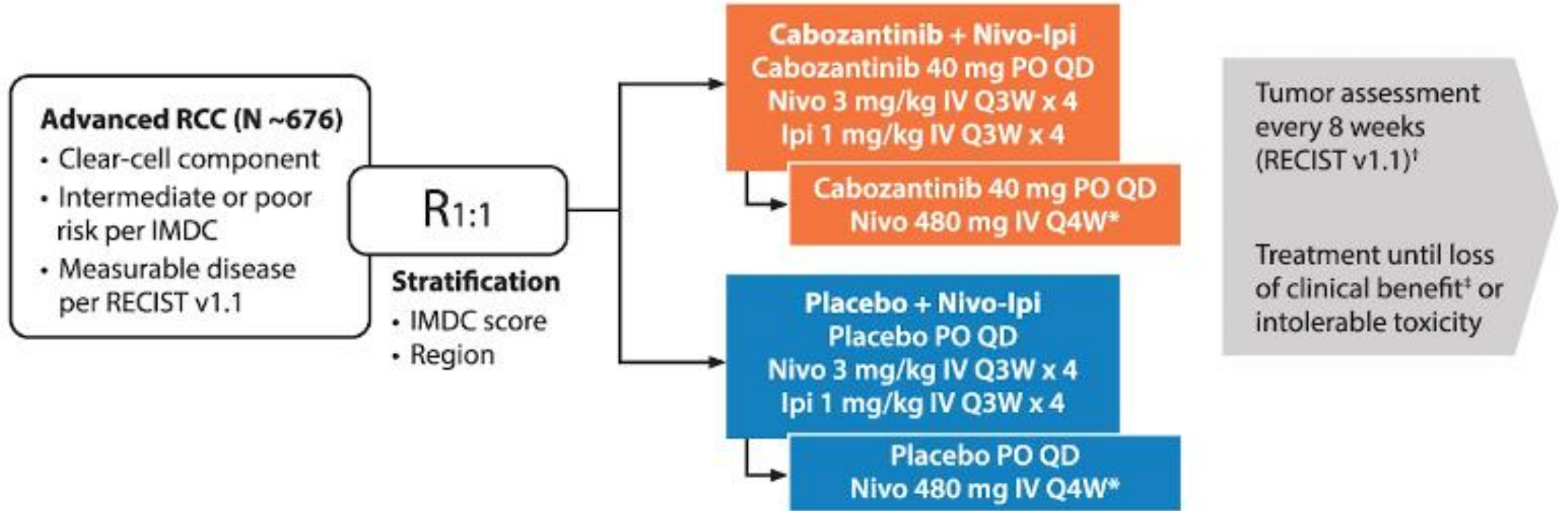
Overwegingen

- Alle opties vergeleken met sunitinib
- Onduidelijk welke combinatie het beste is
- IMDC goede prognose groep: geen voordeel combinatie behandeling
- Ipilimumab (anti-CTLA4) alleen in 1^e lijn met nivolumab
- Zoveel mogelijk tegelijk of na elkaar?
- Kosten

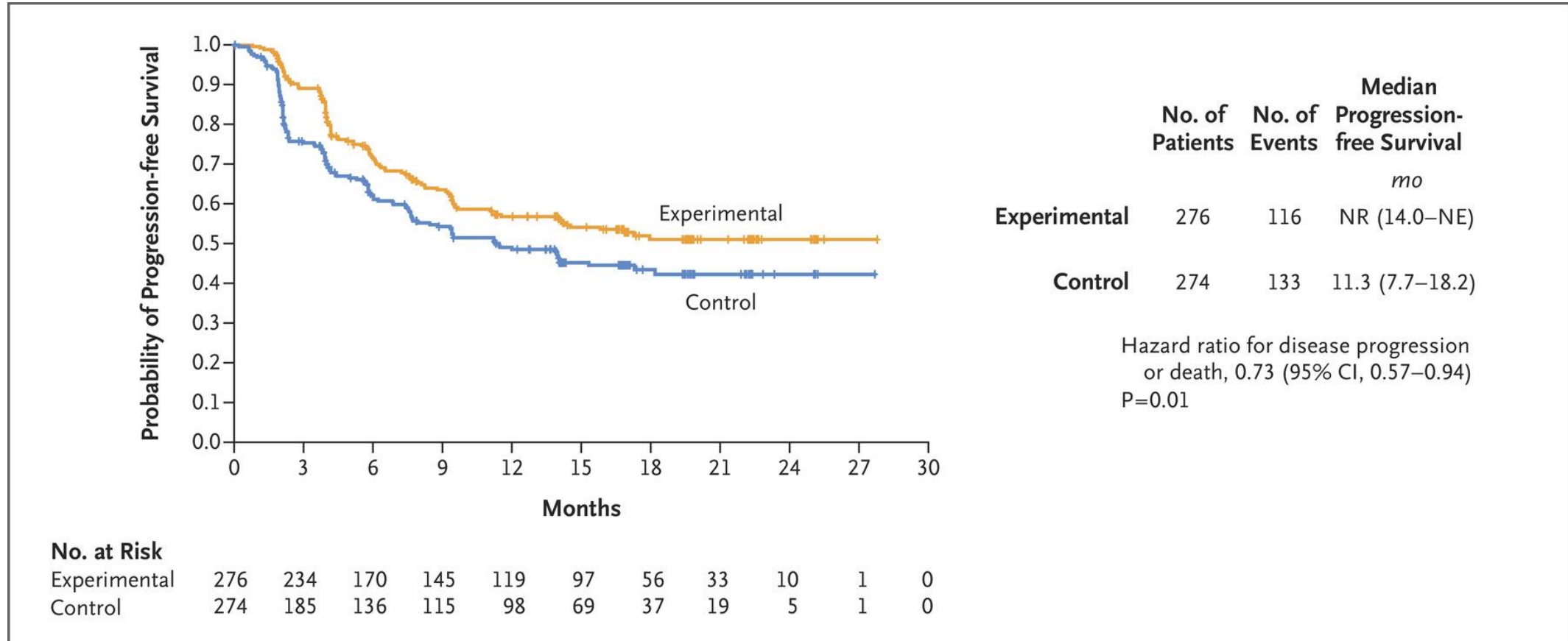
Huidige behandeling mRCC



Triple therapie?

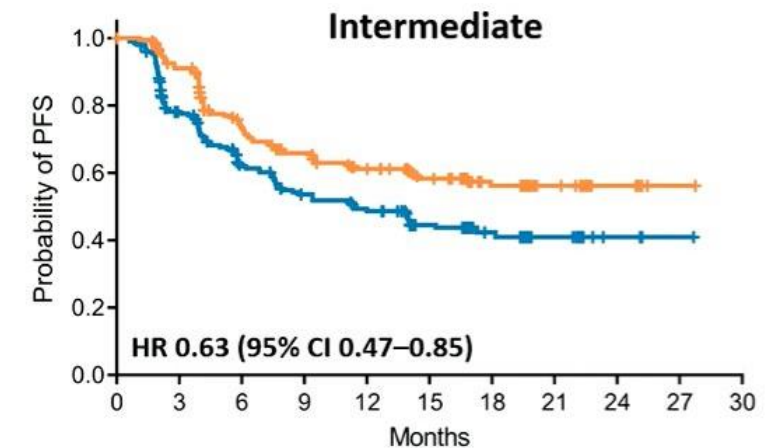
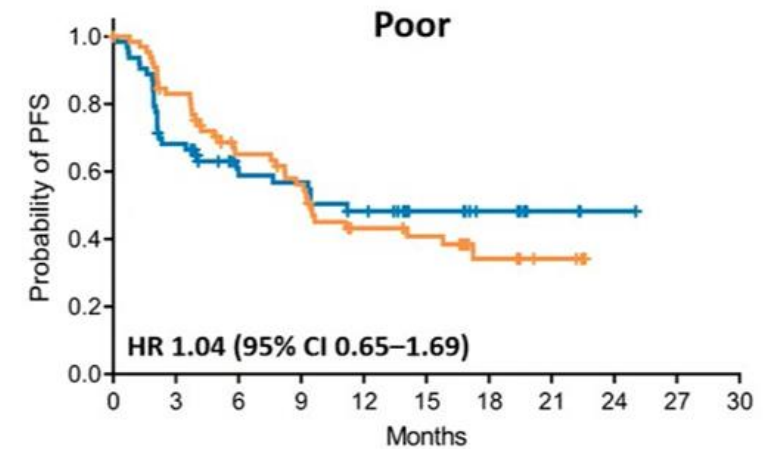


Progressie-vrije overleving



Response rate en subgroepen

	Experimentele arm	Controle arm
Response rate	43%	36%
Beste respons		
Complete respons	3%	3%
Partiele respons	41%	32%
Stabiele ziekte	43%	36%
Progressieve ziekte	8%	20%
Ziekte controle	86%	72%



Bijwerkingen

	Experimentele arm	Controle arm
Dosisreductie cabozantinib / placebo	54%	20%
4 kuren ipilimumab	58%	73%
Tijdelijke onderbreking van 1 middel	90%	70%
Definitief staken van 1 middel	45%	24%
Prednison ≥ 40 mg	58%	35%
Graad 3-4	73%	41%
Graad 5	5 pt	4 pt

Onderwerpen

RCC

- Adjuvante behandeling
- Nieuwe combinatie behandelingen

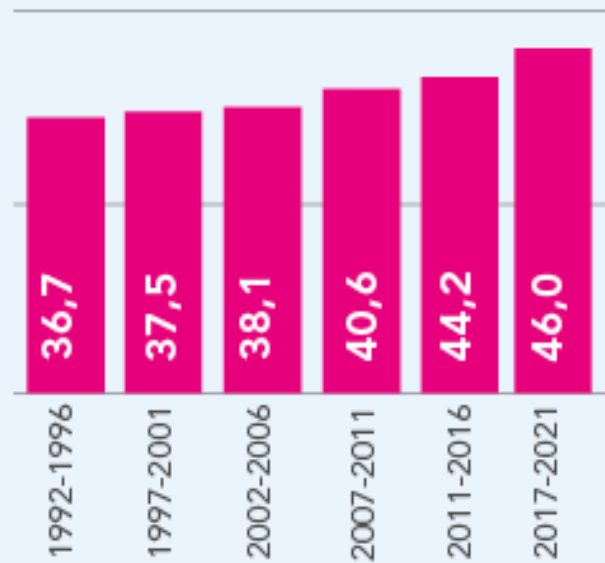
UCC

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

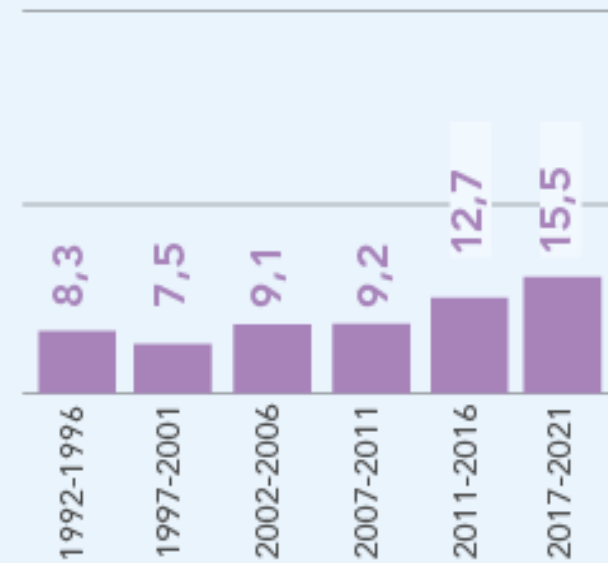
Prognose spierinvasief blaascarcinoom

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

spierinvasieve blaaskanker



gevorderde blaaskanker



Neo-adjuvante chemotherapie?

- Cisplatin bevattend schema
- Absolute winst 5%, misschien iets meer?
- Meest gebruikt:
 - 3-4x Gemcitabine + Cisplatin (70 mg/m²) à 3 wk
 - 4-6x ddMVAC (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)

Patients with pure or mixed urothelial bladder cancer (no neuroendocrine); aged 18-80 yr; eligible for cisplatin; if receiving neoadjuvant tx, $\geq T2$, N0 (LN ≤ 10 mm on CT scan), M0; if receiving adjuvant tx, $> pT2$ or $pN+$ and M0; ECOG PS 0-2
(N = 500)



Neoadjuvant or Adjuvant dd-MVAC* Q2W
x 6 cycles before or after radical cystectomy
(n = 248)

Neoadjuvant or Adjuvant Gemcitabine + Cisplatin[†] Q3W x 4 cycles before or after radical cystectomy
(n = 245)

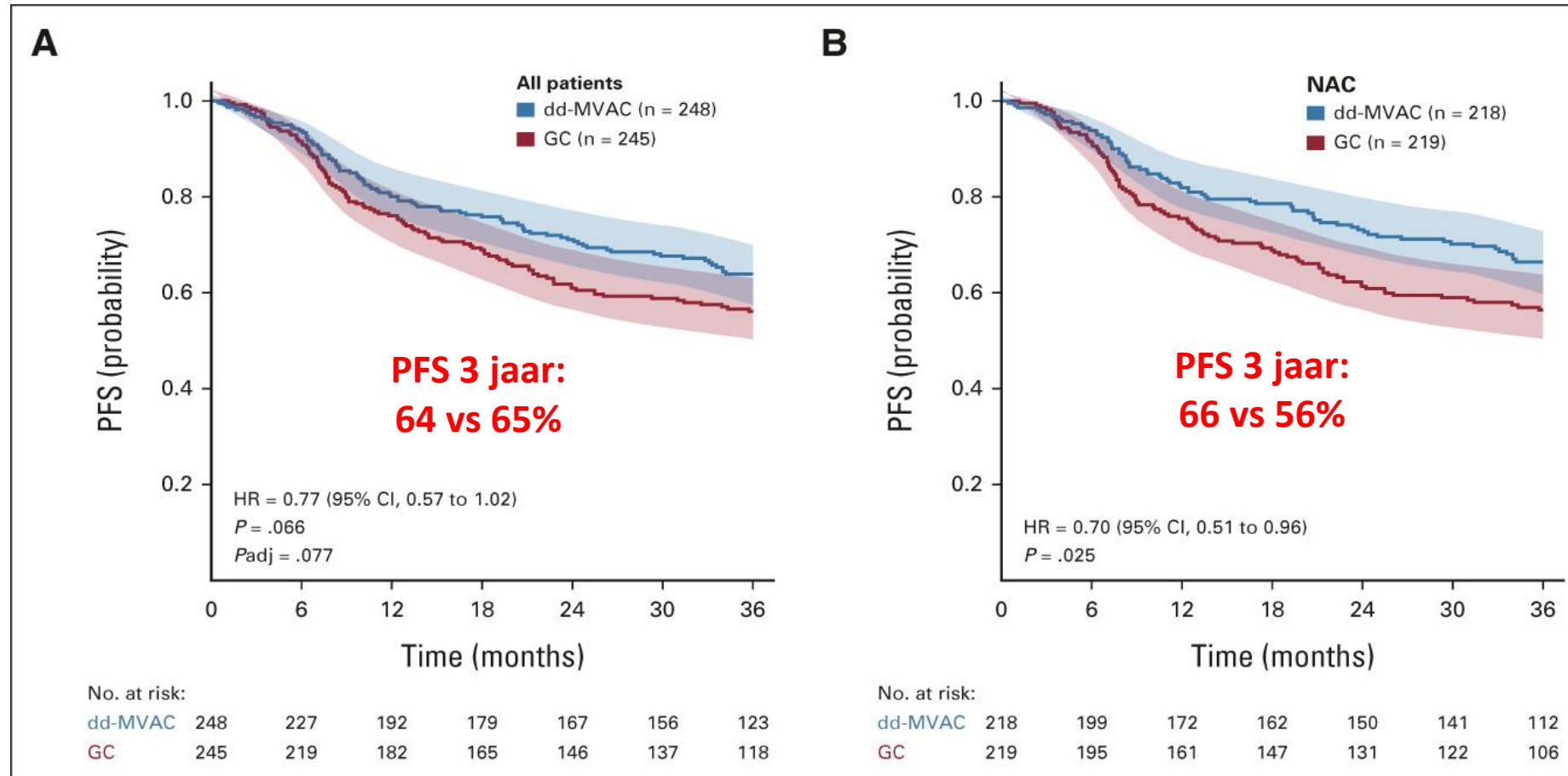
→ Follow-up for 5 yr

- Primaire eindpunt: PFS na 3 jaar

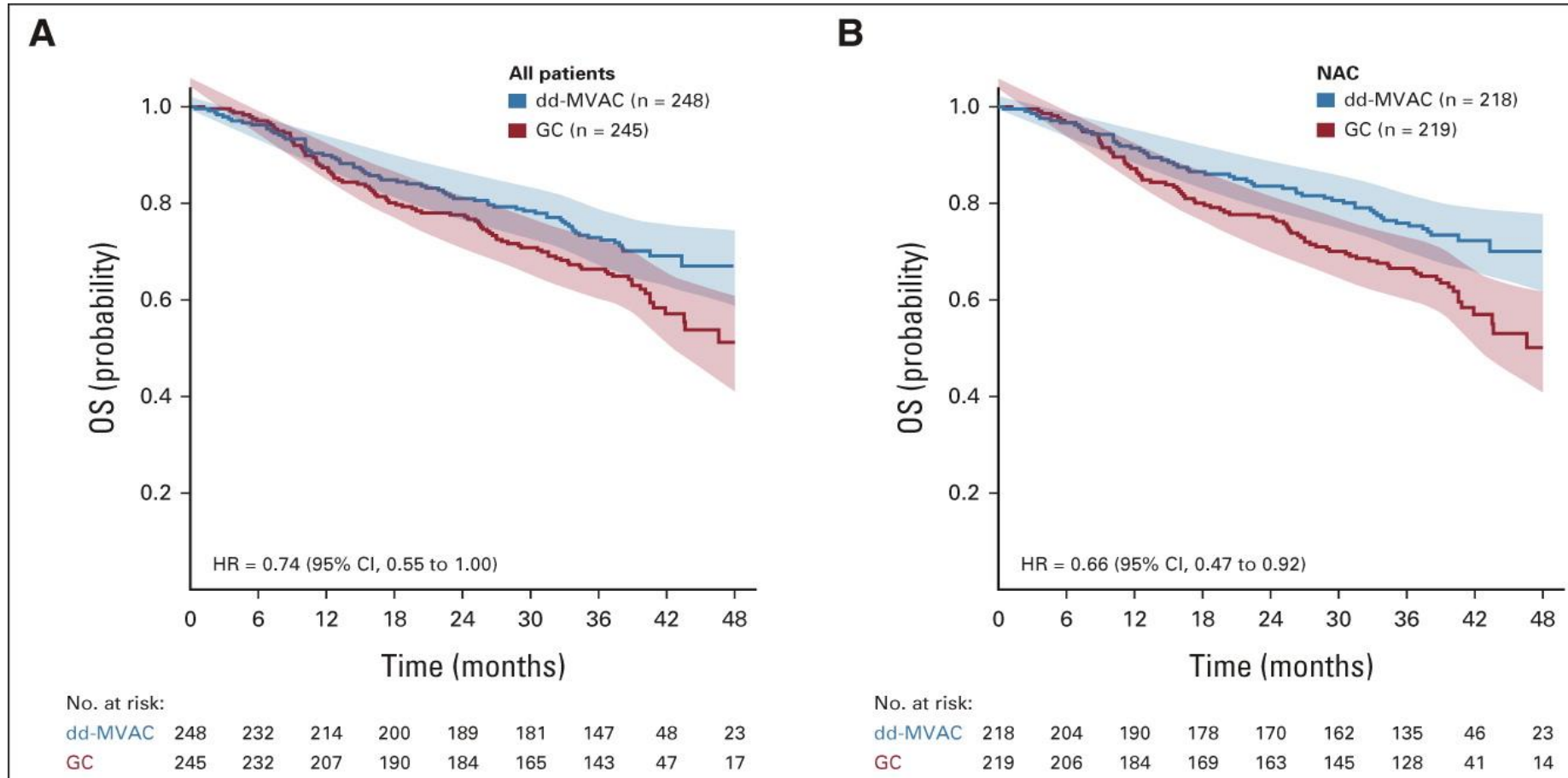
Baseline karakteristieken

Kenmerk	Gemcitabine/Cisplatin (245)	ddMVAC (248)
Leeftijd	63 jaar	63 jaar
Man	84%	81%
Neo-adjuvant	89%	88%
Voor NAC: cT2N0	95%	90%
Na AC: N+	73%	60%
Cystectomie verricht na NAC	90%	91%

Progressie-vrije overleving



Totale overleving

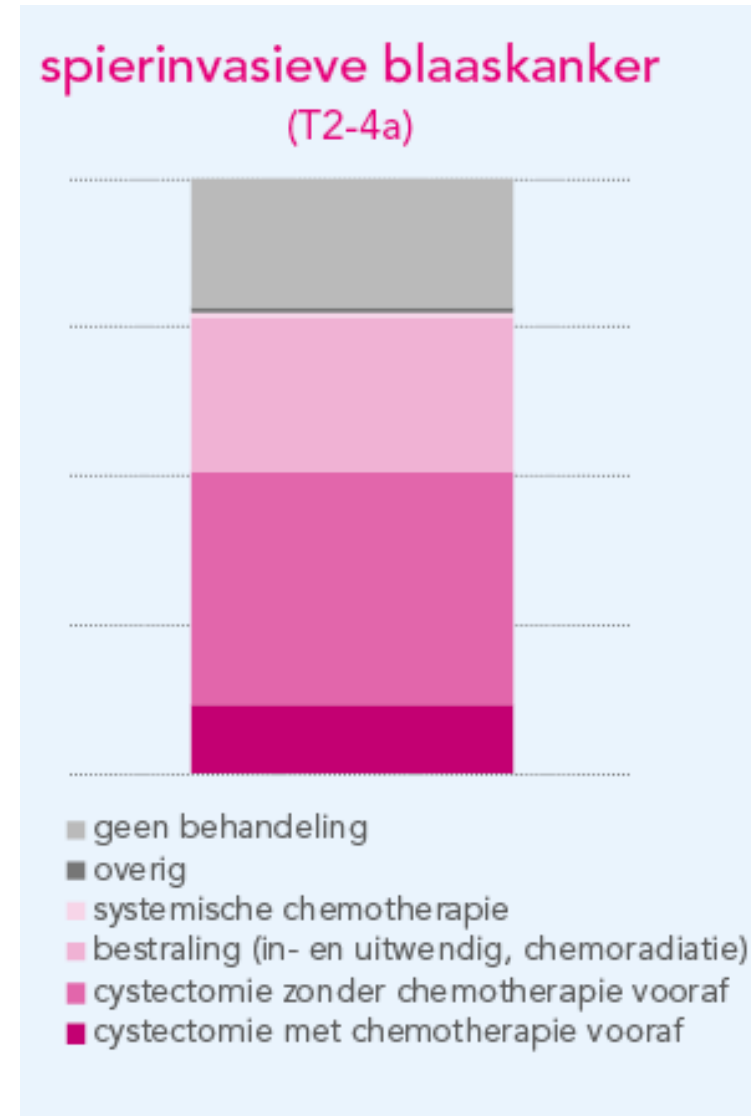


Conclusies

- 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

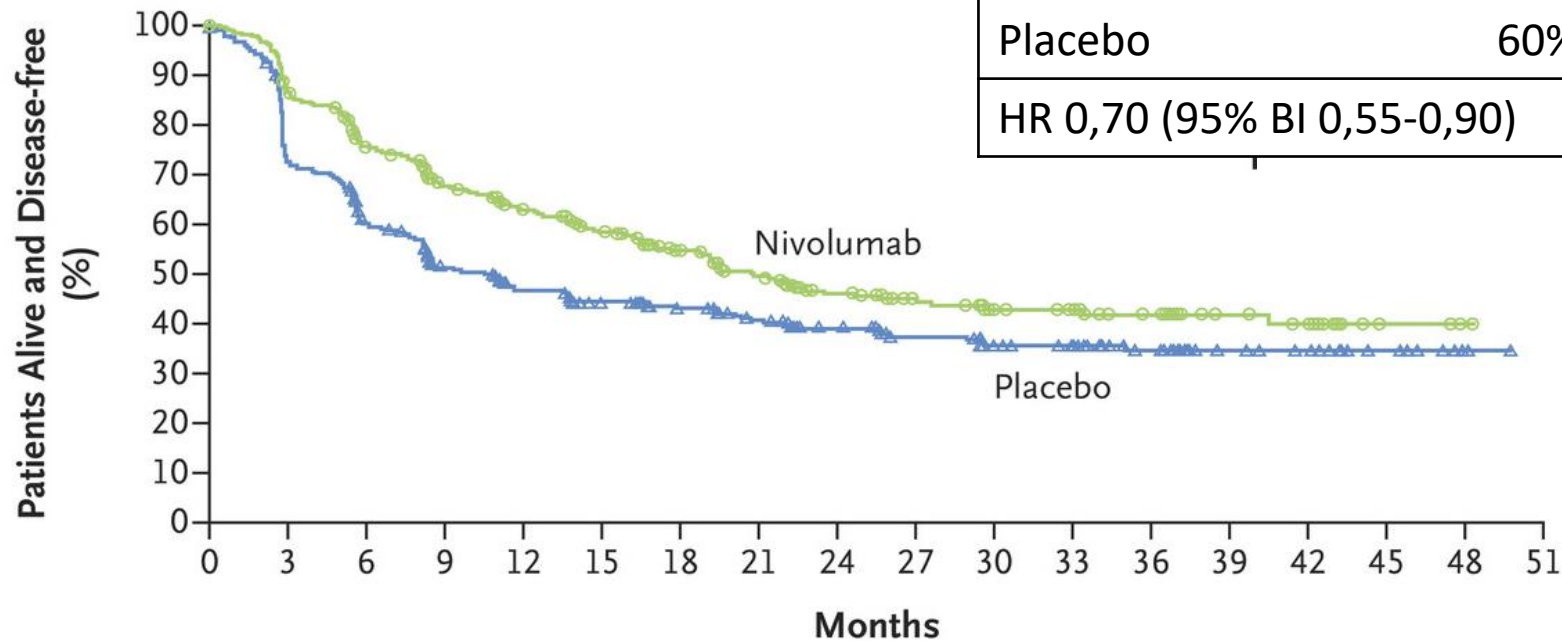
- Adjuvante behandeling
- Nieuwe combinatie behandelingen

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

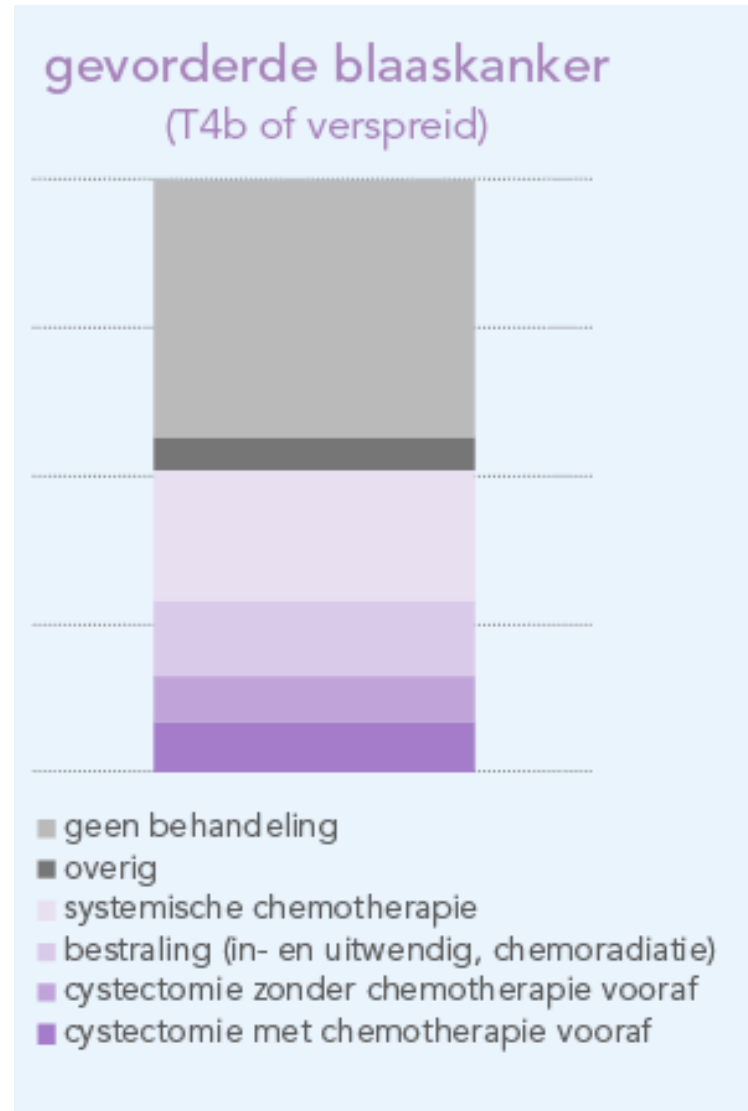
RCC

- Adjuvante behandeling
- Nieuwe combinatie behandelingen

UCC

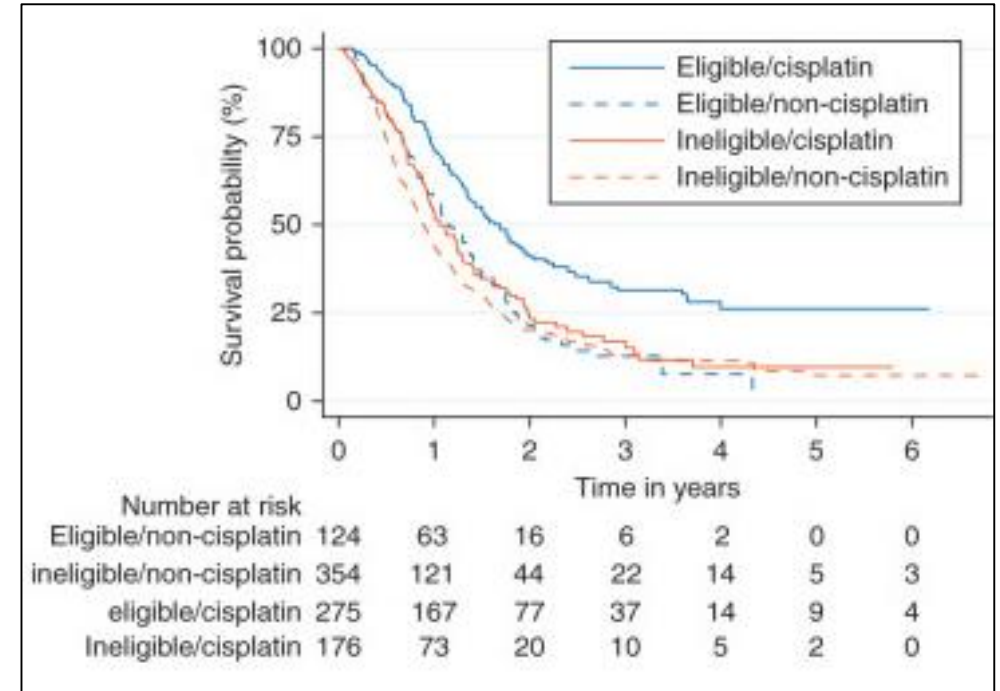
- Neo-adjuvante therapie
- Adjuvant immunotherapie
- **Behandeling mUCC**
- Onderhoudsbehandeling avelumab
- Enfortumab Vedotin

Behandeling mUCC



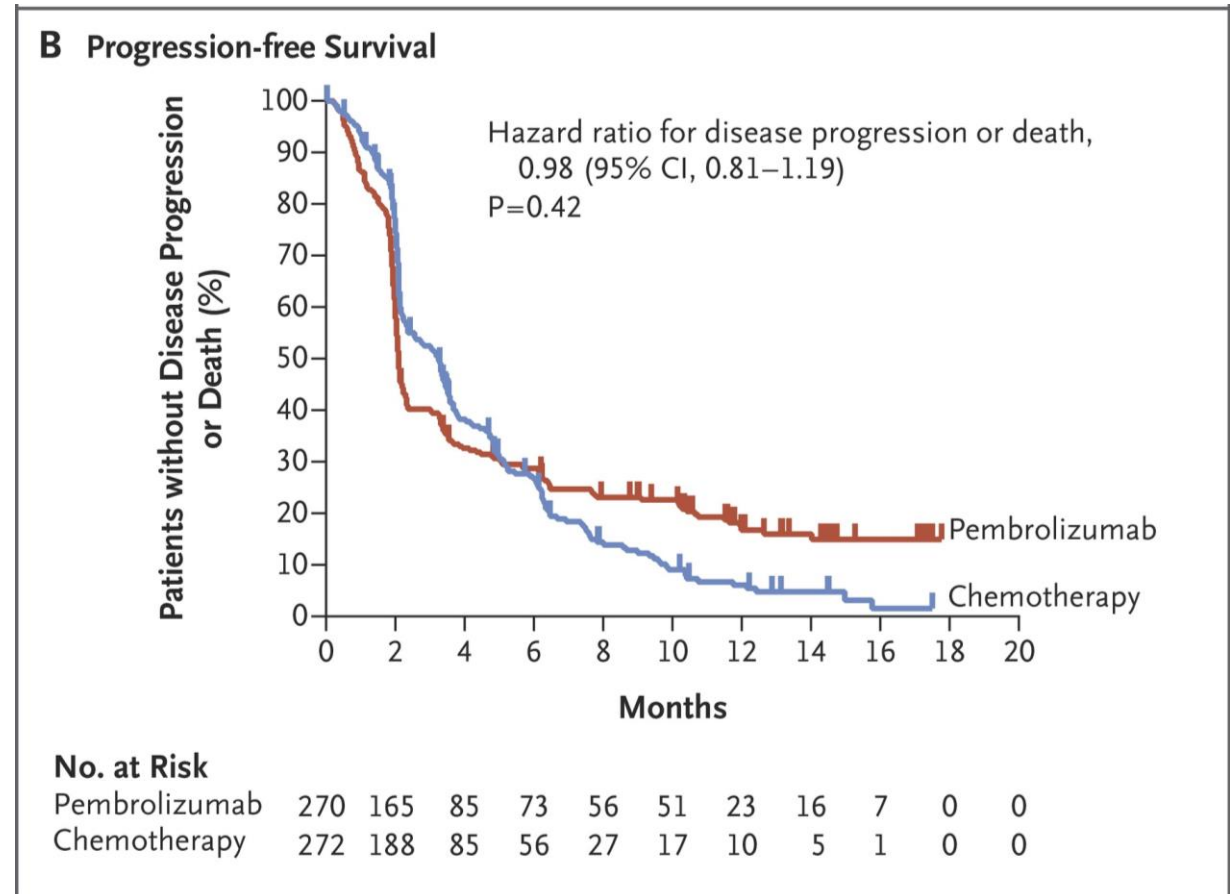
Behandeling mUCC

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



2e lijns behandeling Pembrolizumab

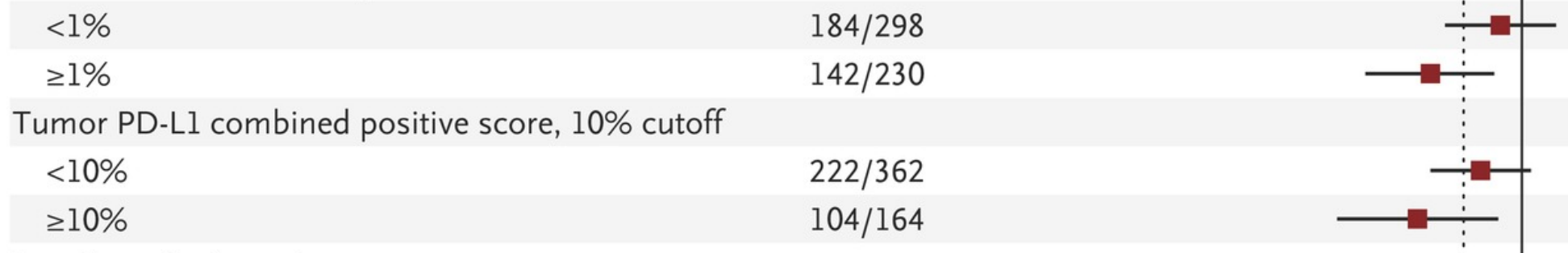
- Progressie na chemotherapie
- Respons rate 21%
- Heel soms langdurig



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
- Nieuwe combinatie behandelingen

UCC

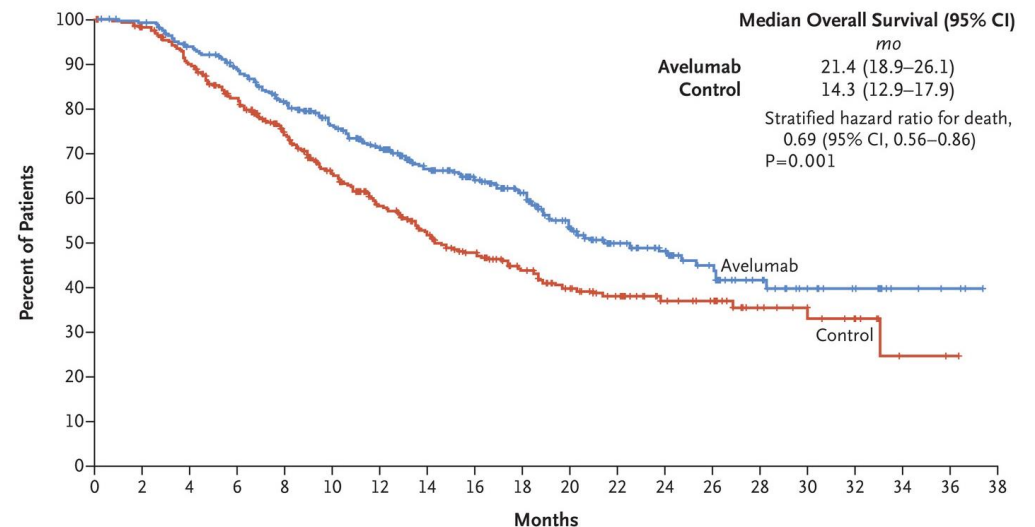
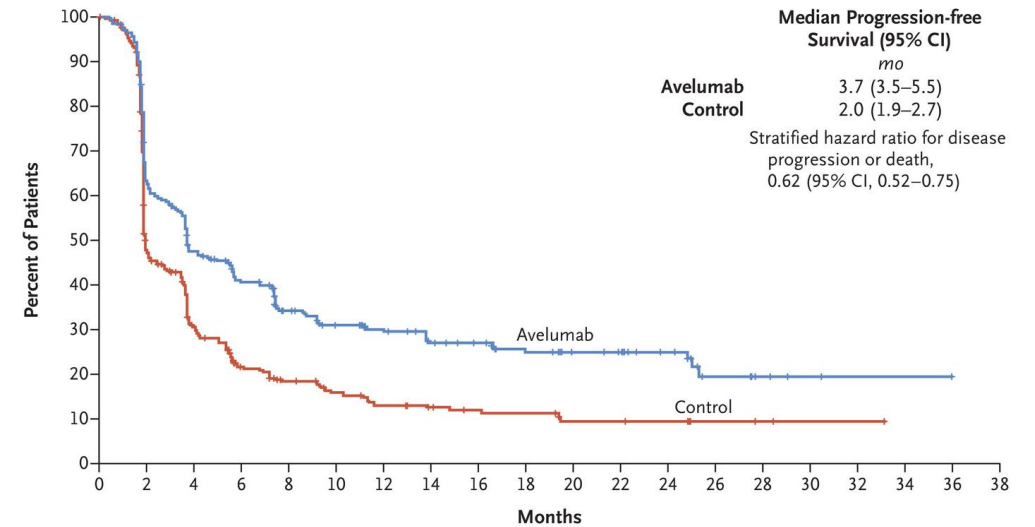
- Neo-adjuvante therapie
- Adjuvant immunotherapie
- Behandeling mUCC
- **Onderhoudsbehandeling avelumab**
- Enfortumab Vedotin

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

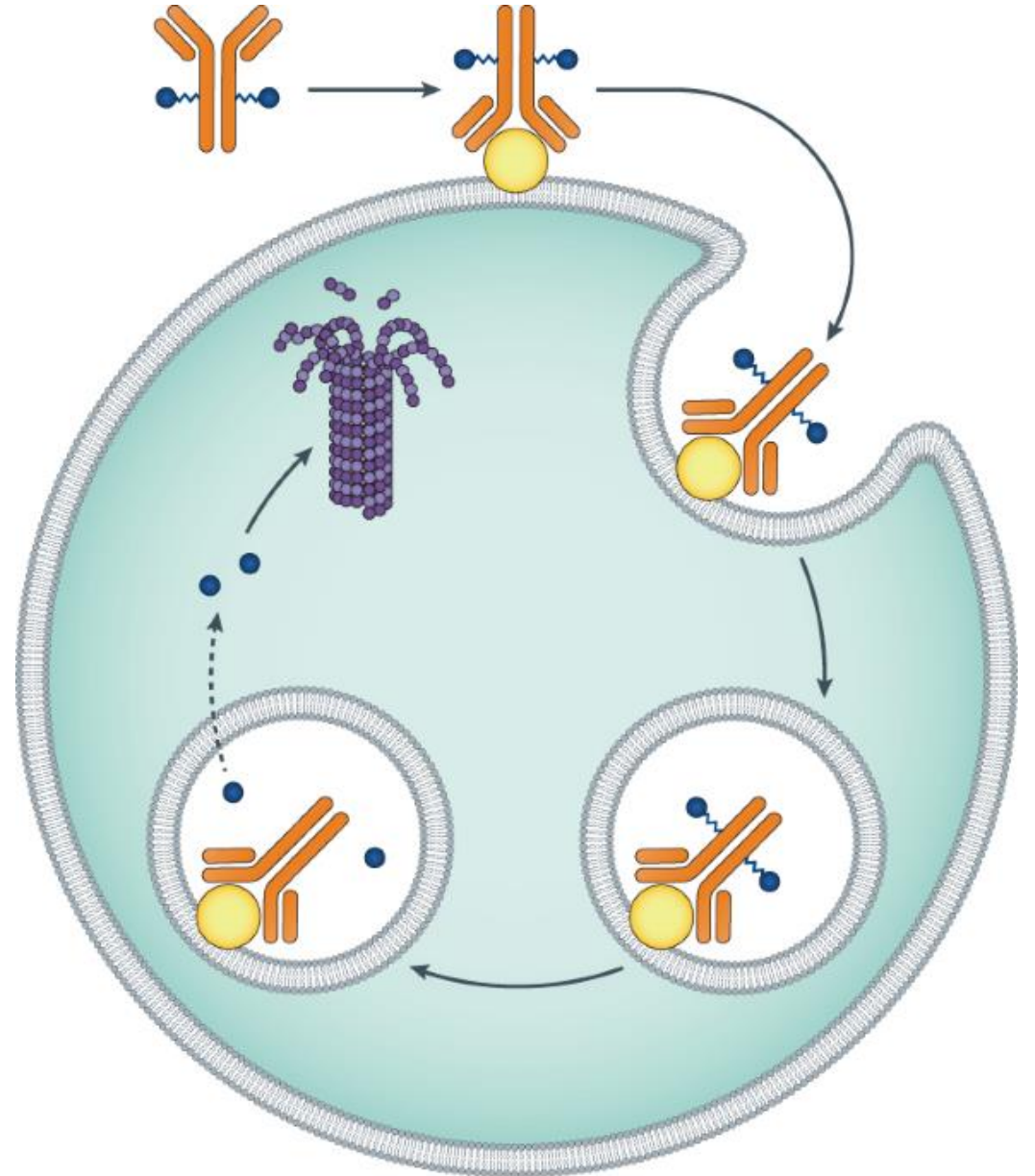
- Adjuvante behandeling
- Nieuwe combinatie behandelingen

UCC

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

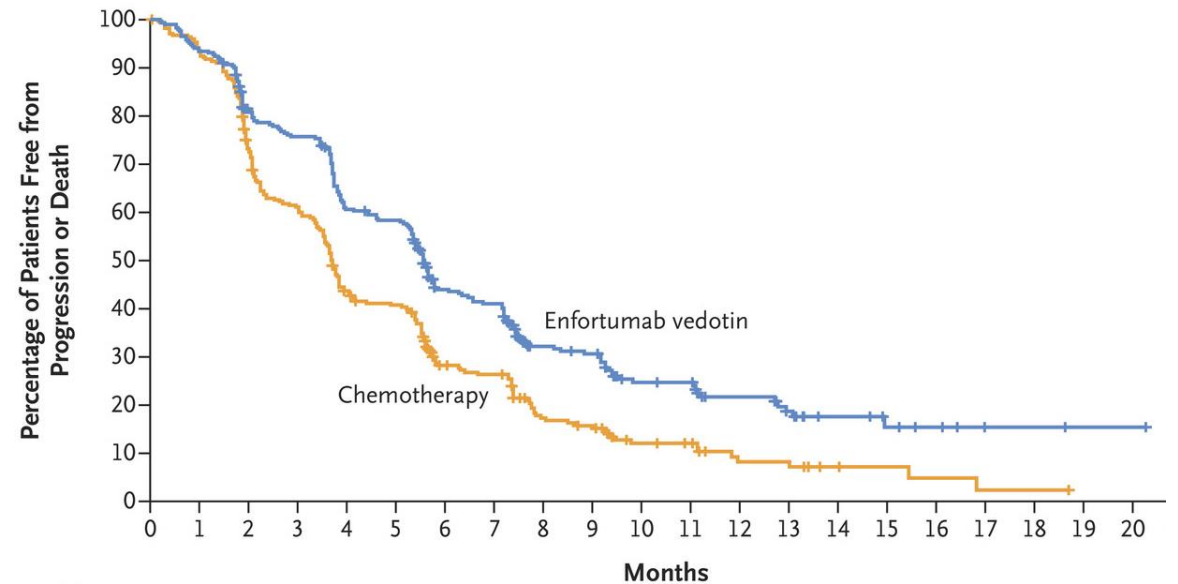
Enfortumab Vedotin

- Antibody drug conjugate
- Nectine 4
- MMAE



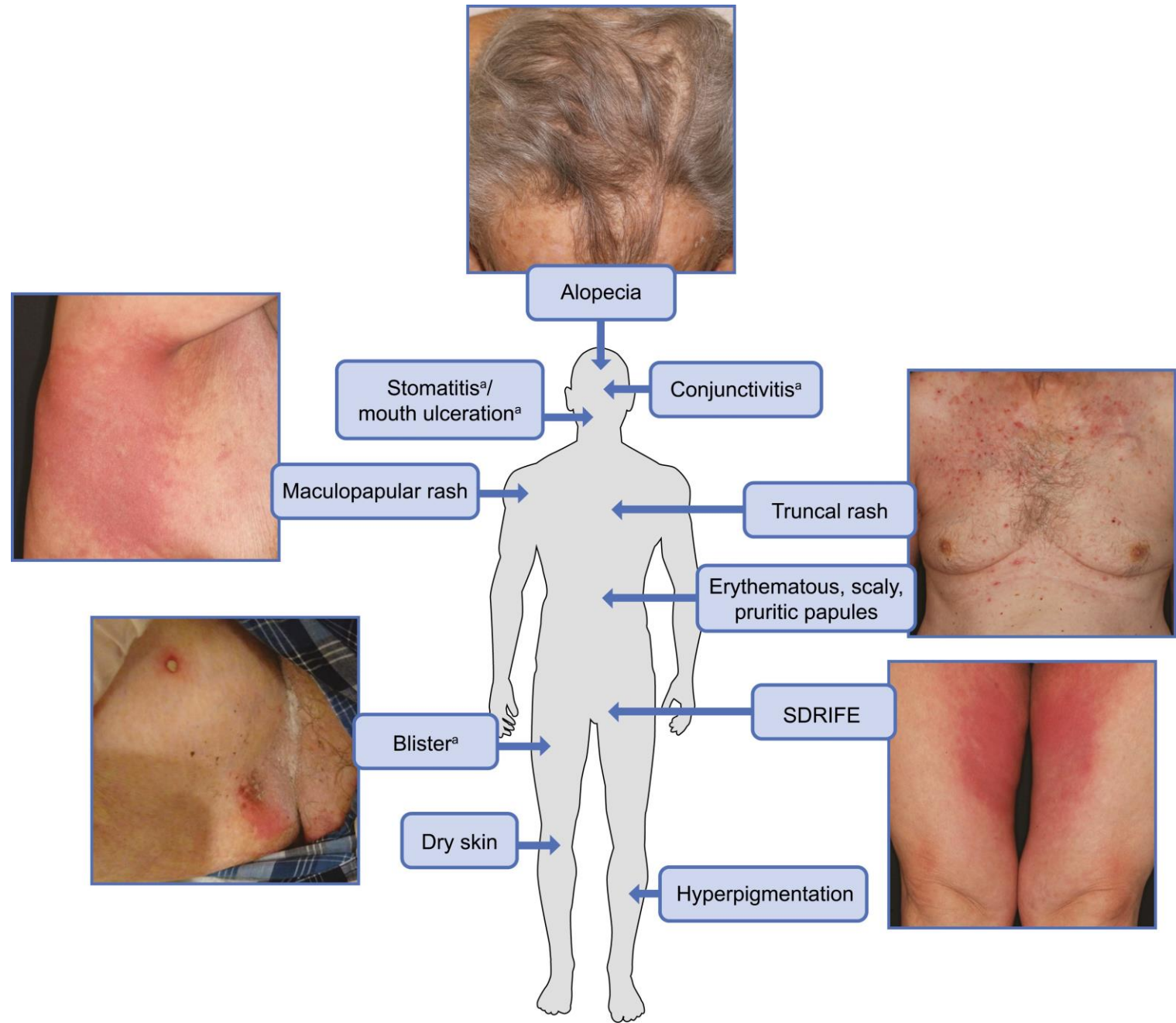
Enfortumab Vedotin

- 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

