



Leids Universitair
Medisch Centrum

Systemische behandeling van het niercelcarcinoom en spierinvasief blaascarcinoom

Tom van der Hulle
Internist-Oncoloog LUMC



Onderwerpen

RCC

- Adjuvante behandeling
- Verschillende
behandelcombinaties mRCC
- Niet-helderceilig mRCC

UCC

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

Onderwerpen

RCC

- **Adjuvante behandeling**
- Verschillende
behandelcombinaties mRCC
- Niet-helderceellig mRCC

UCC

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

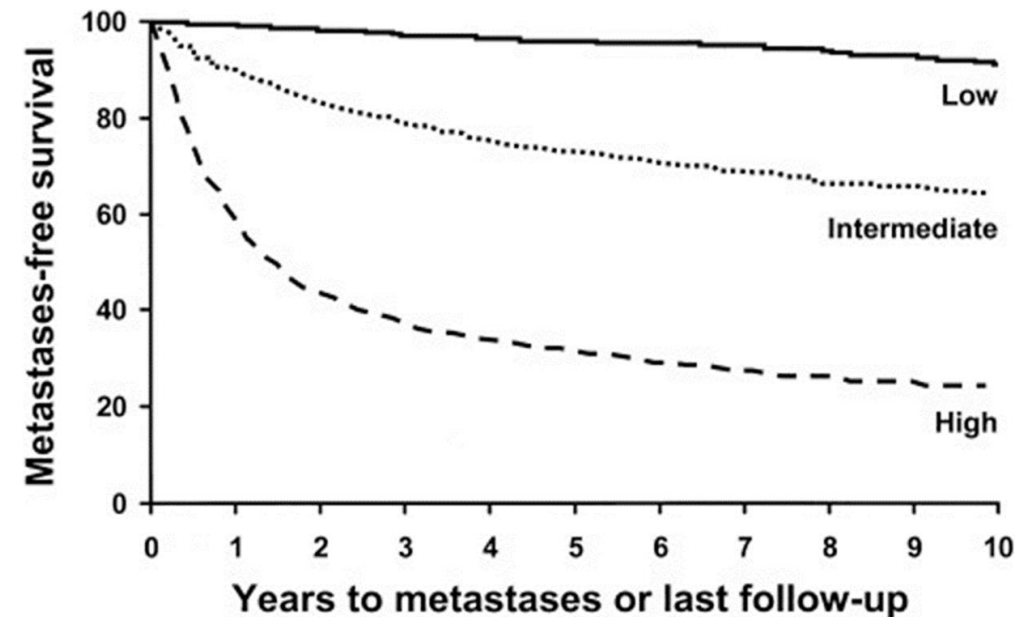
Adjuvante behandeling voor RCC nodig?

- 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 immunotherapie?

- 5 studies:

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

Adjuvante immunotherapie?

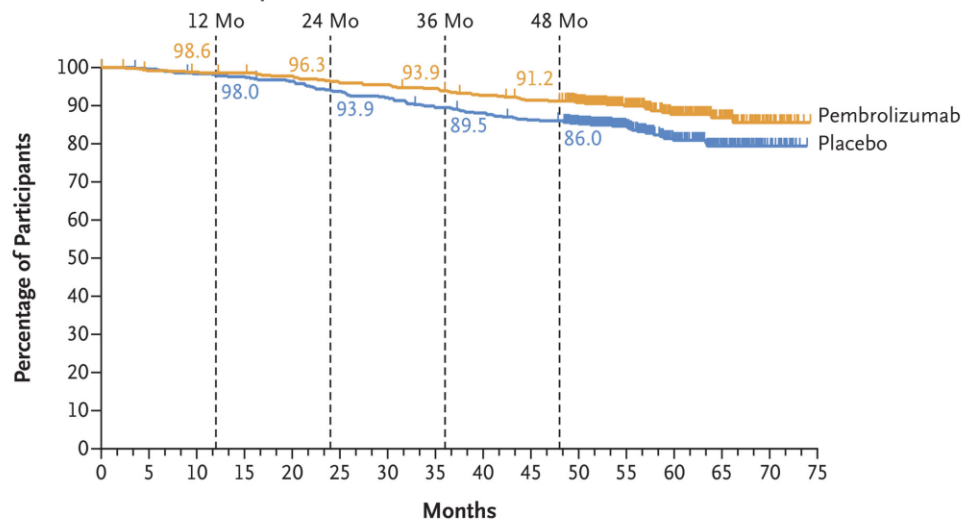
- 5 studies:

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

KEYNOTE-465: Adjuvant pembrolizumab

- Dubbel blinde studie
- 1 jaar pembrolizumab vs placebo
- <12 weken na chirurgie
- Wie:
 - Intermediair/hog risico: T2 graad 4 of sarcomatoide kenmerken, T3N0M0
 - Hoog risico: T4, N+
 - M1 NED

- Na 4 jaar +5,2%



No. at Risk																	
Pembrolizumab	496	489	486	484	479	470	468	462	451	443	397	270	168	81	22	0	
Placebo	498	494	487	483	476	463	455	441	433	423	382	248	155	79	22	0	

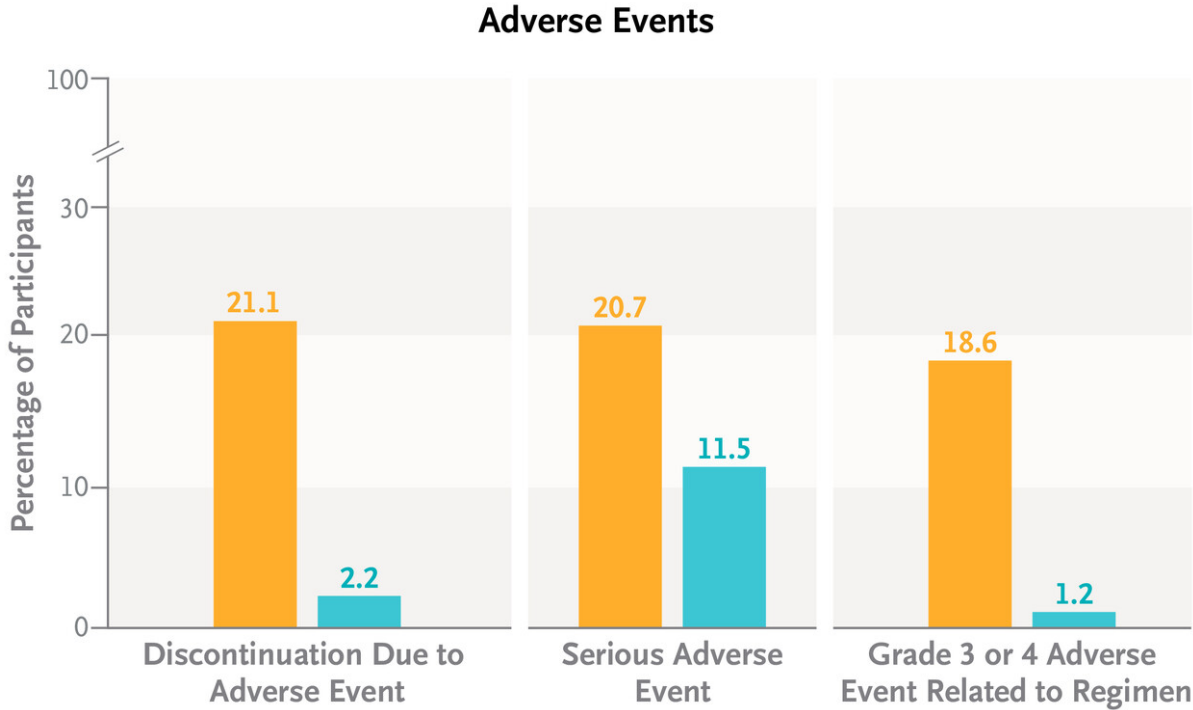
Subgroup	Pembrolizumab <i>no. of deaths/no. of participants</i>	Placebo	Hazard Ratio for Death (95% CI)
Overall	55/496	86/498	0.62 (0.44–0.87)
Age			
<65 yr	25/338	46/326	0.51 (0.31–0.83)
≥65 yr	30/158	40/172	0.77 (0.48–1.23)
Sex			
Female	20/149	18/139	1.08 (0.57–2.04)
Male	35/347	68/359	0.50 (0.33–0.75)
Race			
White	46/372	67/376	0.67 (0.46–0.98)
Other	6/88	13/87	0.45 (0.17–1.20)
ECOG performance-status score			
0	38/421	67/426	0.55 (0.37–0.82)
1	17/75	19/72	0.84 (0.44–1.63)
PD-L1 combined positive score			
<1	12/124	16/113	0.65 (0.31–1.38)
≥1	42/365	69/383	0.62 (0.42–0.91)
Geographic region			
United States	11/114	16/117	0.68 (0.32–1.47)
Other	44/382	70/381	0.61 (0.42–0.88)
Metastatic staging			
M0	51/467	79/470	0.63 (0.44–0.90)
M1 NED	4/29	7/28	0.51 (0.15–1.75)
Disease risk category			
M0 intermediate-to-high risk	41/422	69/433	0.59 (0.40–0.87)
M0 high risk	9/40	10/37	0.78 (0.32–1.93)
M1 NED	4/29	7/28	0.51 (0.15–1.75)
Sarcomatoid features			
Present	8/52	12/59	0.69 (0.28–1.70)
Absent	41/414	70/415	0.57 (0.39–0.84)

0.1 0.5 1.0 1.5

←—————→

Pembrolizumab Better Placebo Better

Bijwerkingen



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

Vervolgbehandelingen

- Placebo: 210 recidief → 172 vervolgbehandeling

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
- **Verskillende
behandelcombinaties mRCC**
- Niet-helderceilig mRCC

UCC

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

Behandeling mRCC

Immunotherapie

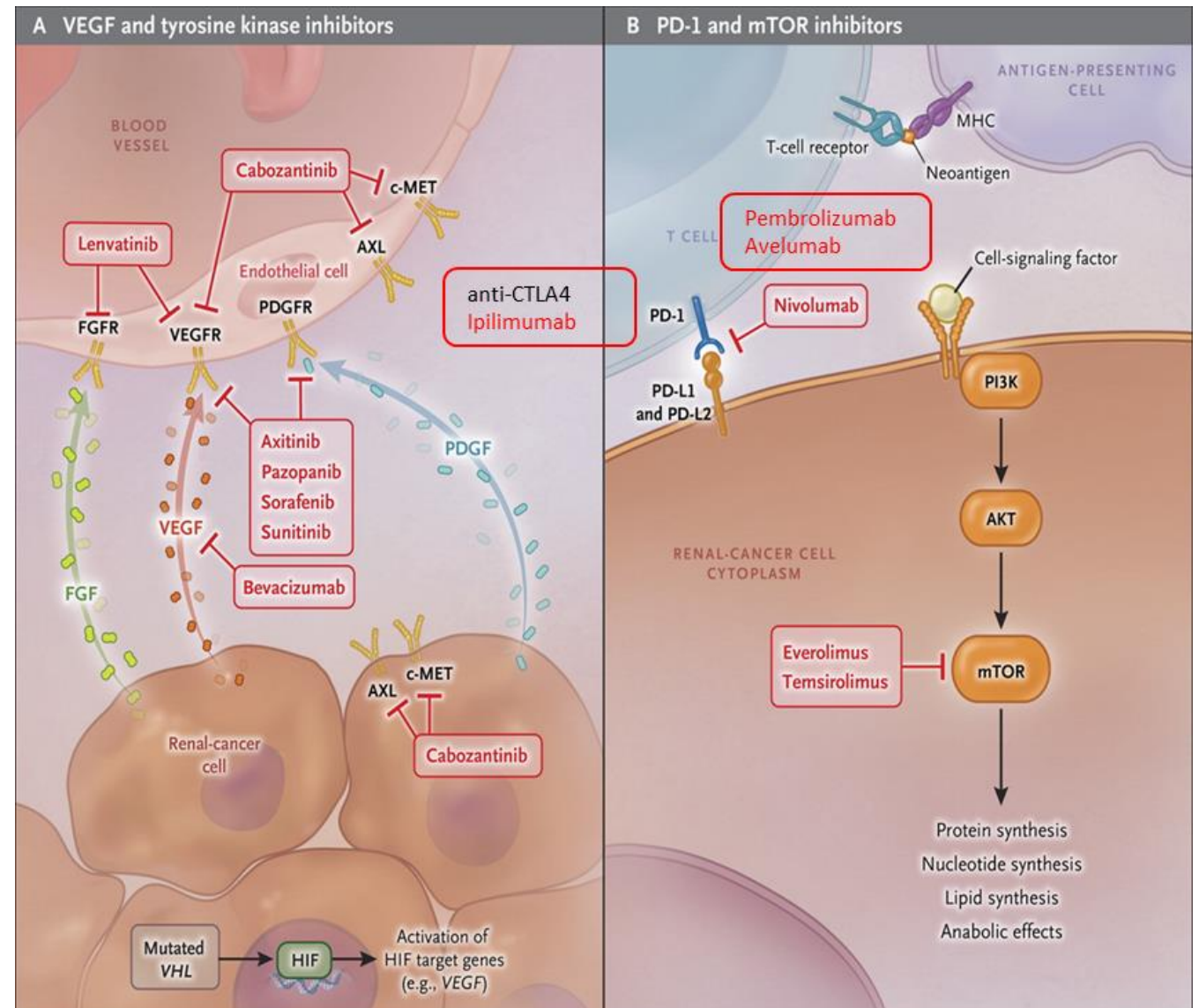
- Anti-PD-(L)1
- Anti-CTLA-4

TKI's

- 1^e lijn:
 - Pazopanib
 - Sunitinib
 - Axitinib
- 2^e lijn:
 - Cabozantinib
 - Lenvatinib (+ everolimus)

mTOR inhibitor

- Everolimus



Belangrijkste studies afgelopen jaren

FIRST LINE TREATMENT

CTLA-4 inhibitor

PD-1 inhibitor

VEGFR - TKI

Checkmate 214: Nivolumab + Ipilimumab (vs Sunitinib)

Keynote 426: Pembrolizumab + Axitinib (vs Sunitinib)

CLEAR: Pembrolizumab + Lenvatinib (vs Sunitinib)

Checkmate 9ER: Nivolumab + Cabozantinib (vs Sunitinib)

COSMIC 313: Nivolumab + Ipilimumab + Cabozantinib (vs Nivolumab + Ipilimumab + Placebo)

* RENTORCH: Toripalimab + Axitinib (vs Sunitinib). Asian population

Prognose

IMDC score

Karnofsky performance status <80%

Anemie

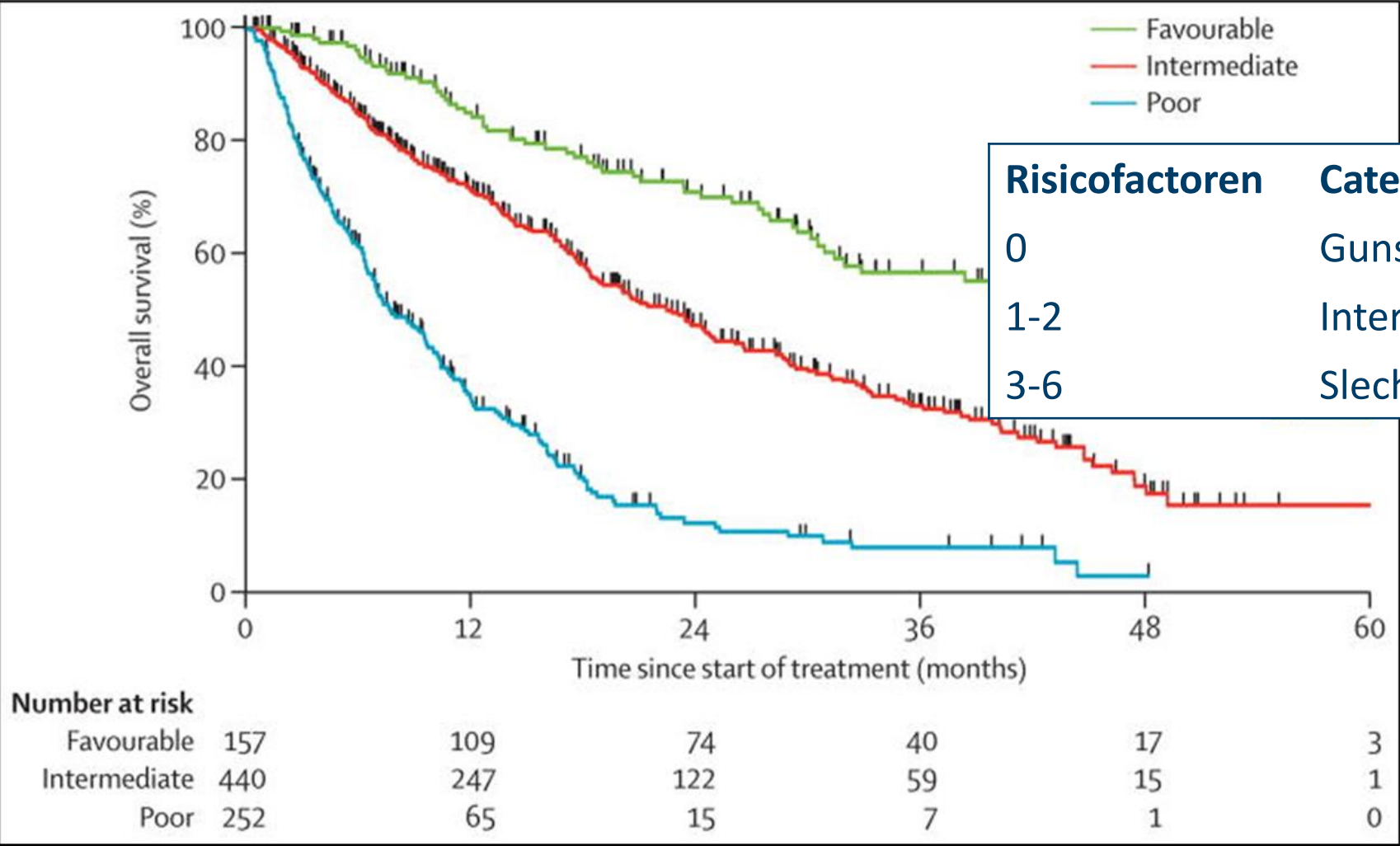
Tijd tussen diagnose en behandeling <1 jaar

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

Prognose

- Relatief gunstig:
 - Metastasen in pancreas en/of longen
- Ongunstig:
 - Metastasen in skelet, lever, hersenen
 - B-symptomen: gewichtsverlies, nachtzweeten, malaise

Nivolumab en Ipilimumab

Patients

Randomize 1:1

Stratified by

- **IMDC prognostic score**
 - 0 (favorable risk)
 - 1 or 2 (intermediate risk)
 - 3 to 6 (poor risk)
- **Region**
 - US
 - Canada/Europe
 - Rest of world

- Treatment-naïve clear-cell aRCC
- Measurable disease
- KPS $\geq 70\%$
- Tumor tissue available for PD-L1 testing

Treatment

Arm A

NIVO 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg every 3 weeks for 4 doses
then NIVO 3 mg/kg every 2 weeks

Patients receiving NIVO monotherapy could to switch to NIVO 240mg flat dosing^a

Arm B

SUN 50 mg once daily for 4 weeks on, 2 weeks off
(6-week cycles)

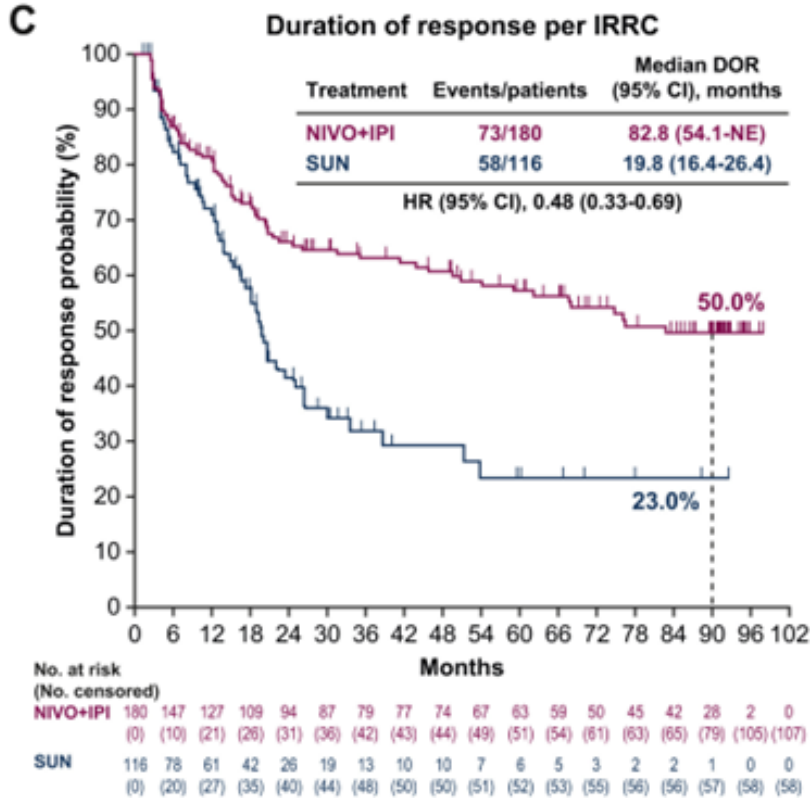
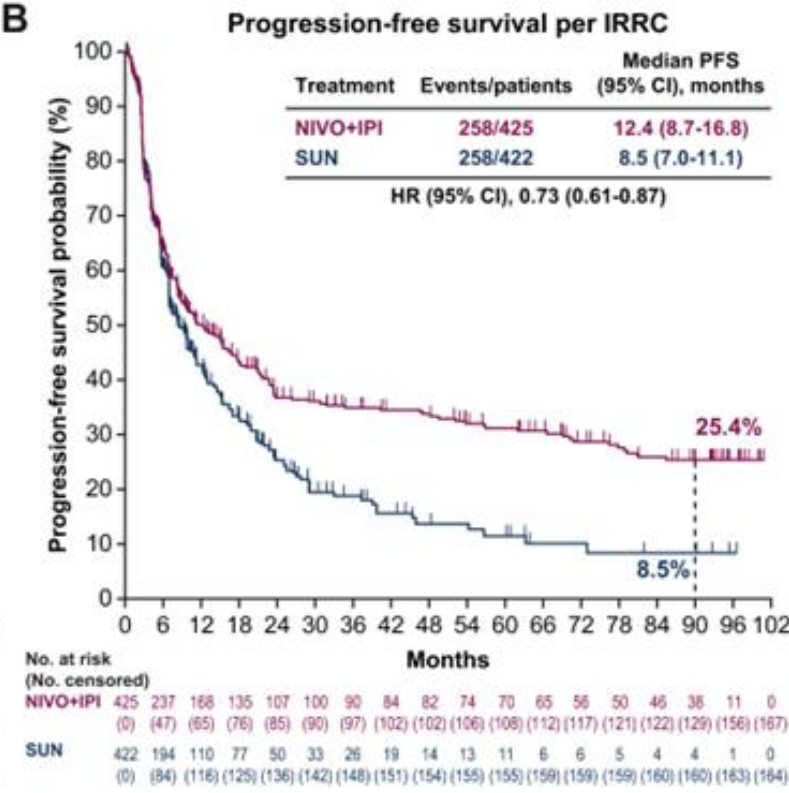
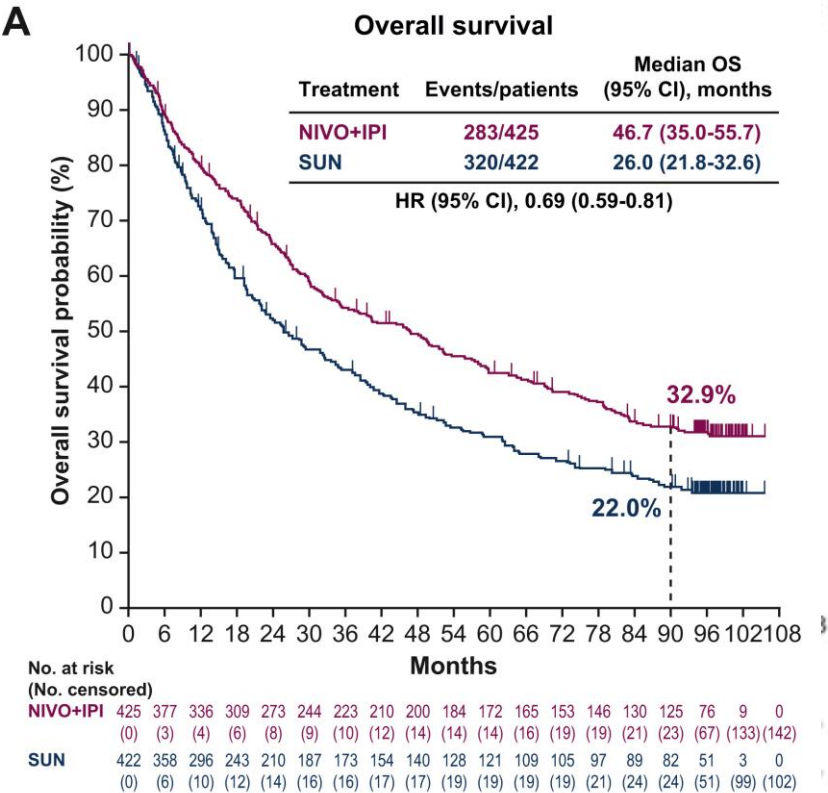
Crossover from SUN to NIVO+IPI was permitted^a

Treatment until progression or unacceptable toxicity

Patients could discontinue after 2 years of study treatment^a

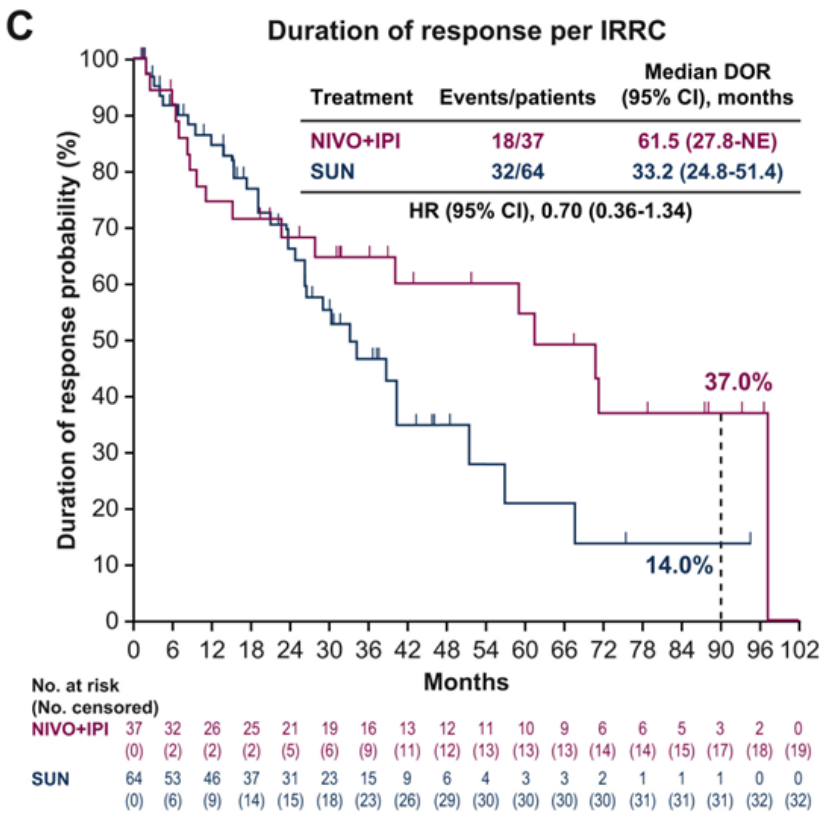
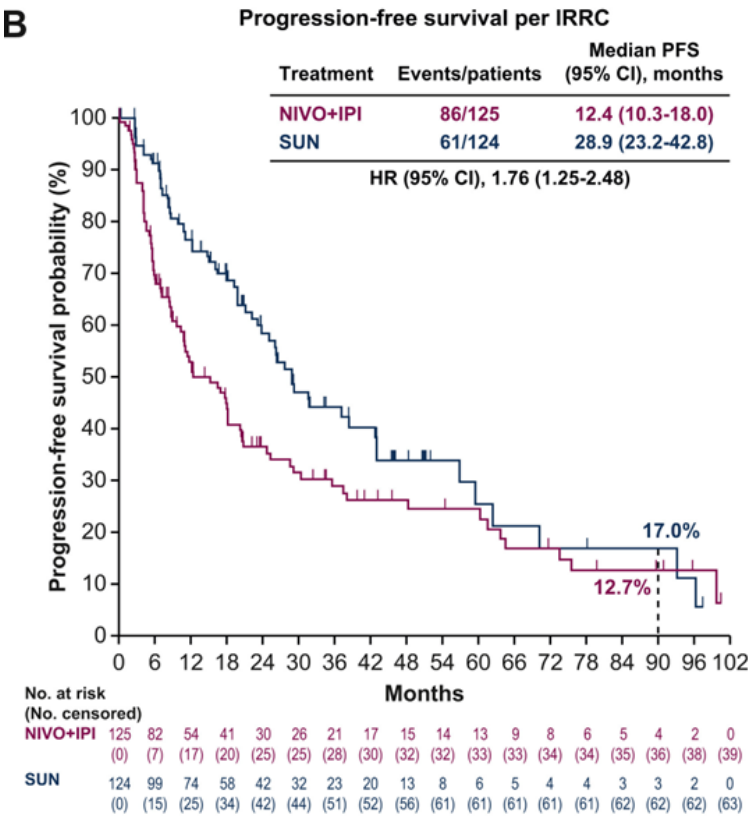
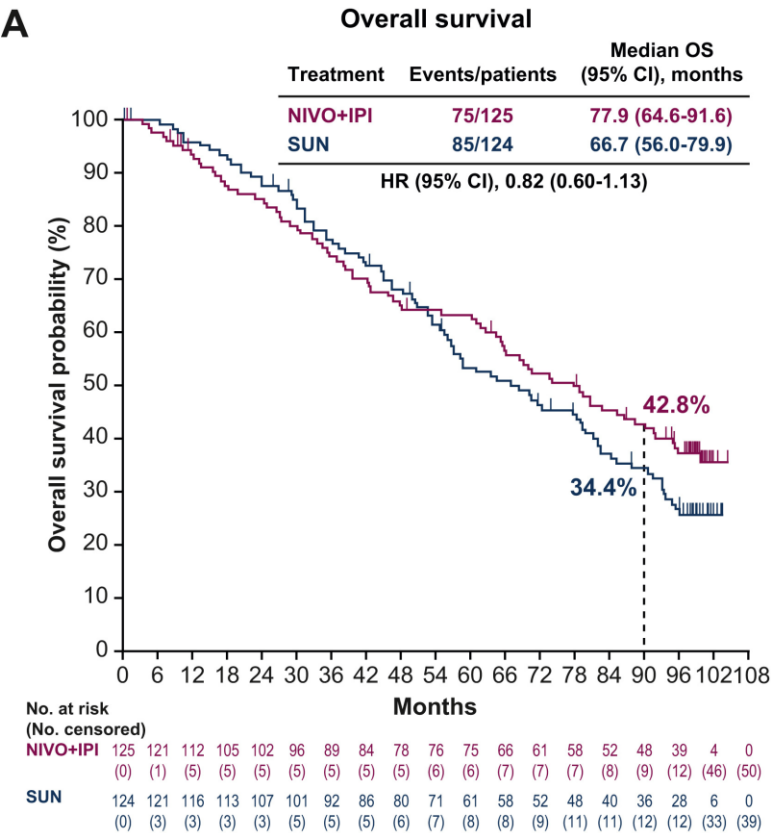
OS intermediaire en slechte prognose groep

- 7,5 jaar: +10,9%

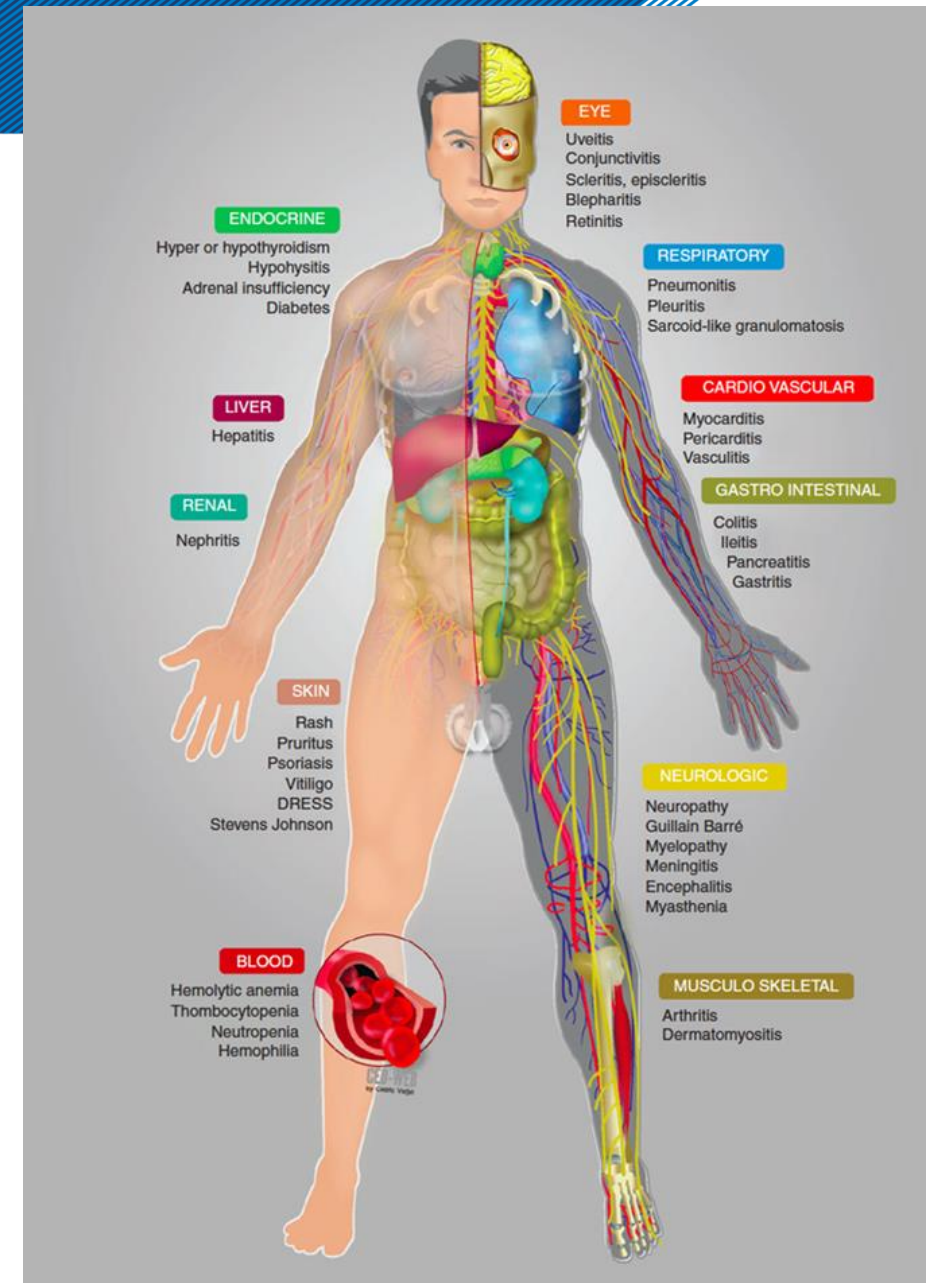
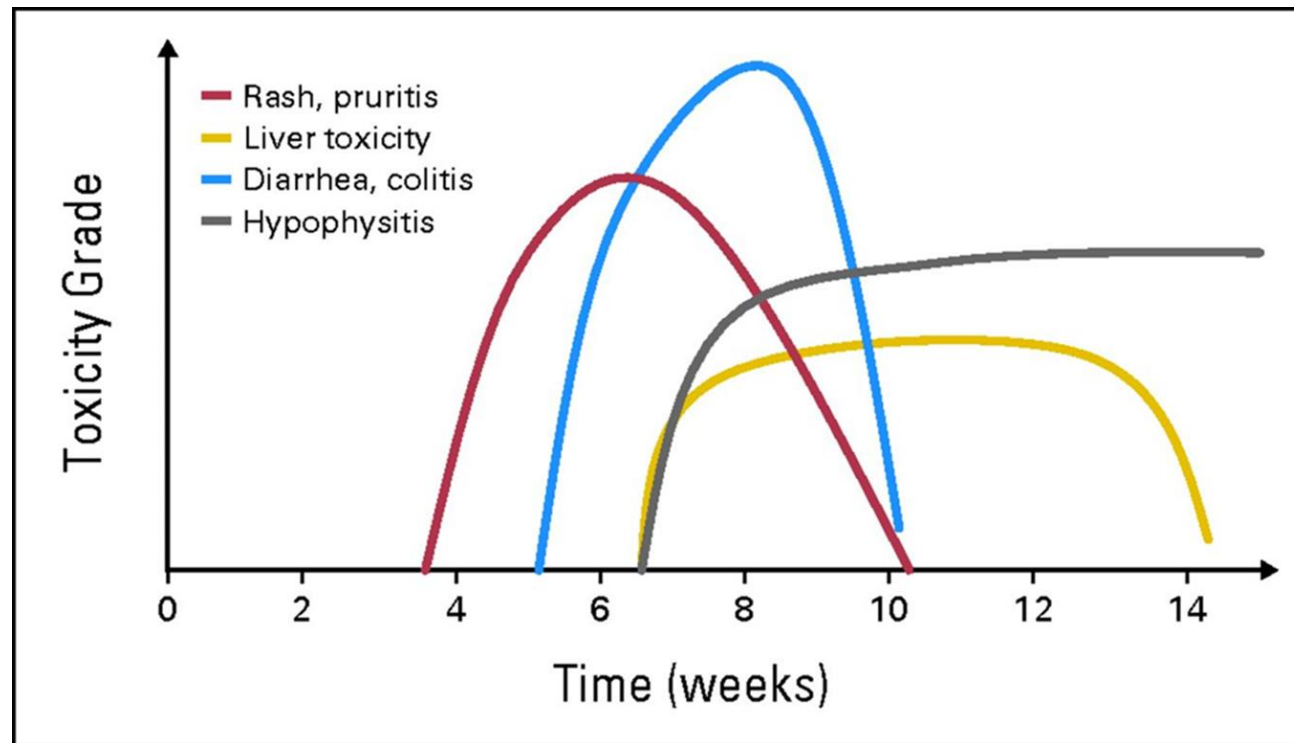


OS goede prognose groep

- Geen significant verschil



Bijwerkingen immunotherapie



Verschillende combinaties

- Monotherapie TKI (sunitinib, pazopanib, cabozantinib)
- Nivolumab met ipilimumab
- Axitinib met pembrolizumab
- Axitinib met avelumab
- Lenvatinib met pembrolizumab
- Nivolumab met cabozantinib
- Nivolumab met ipilimumab en cabozantinib

Bijwerkingen TKI's

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

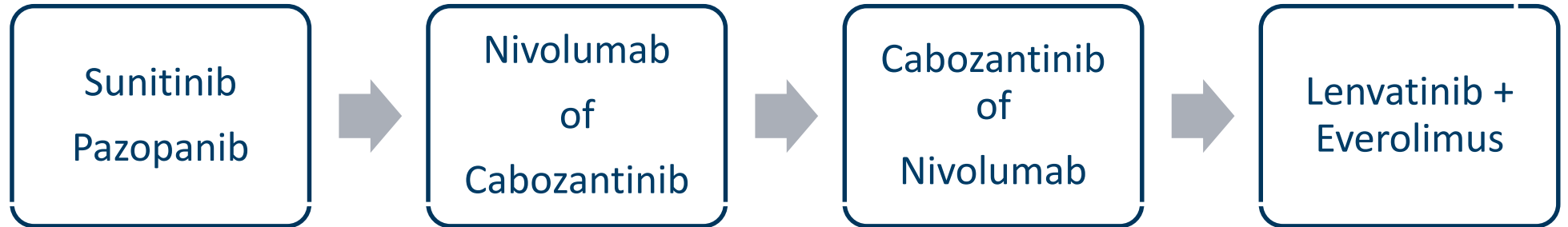


Overwegingen

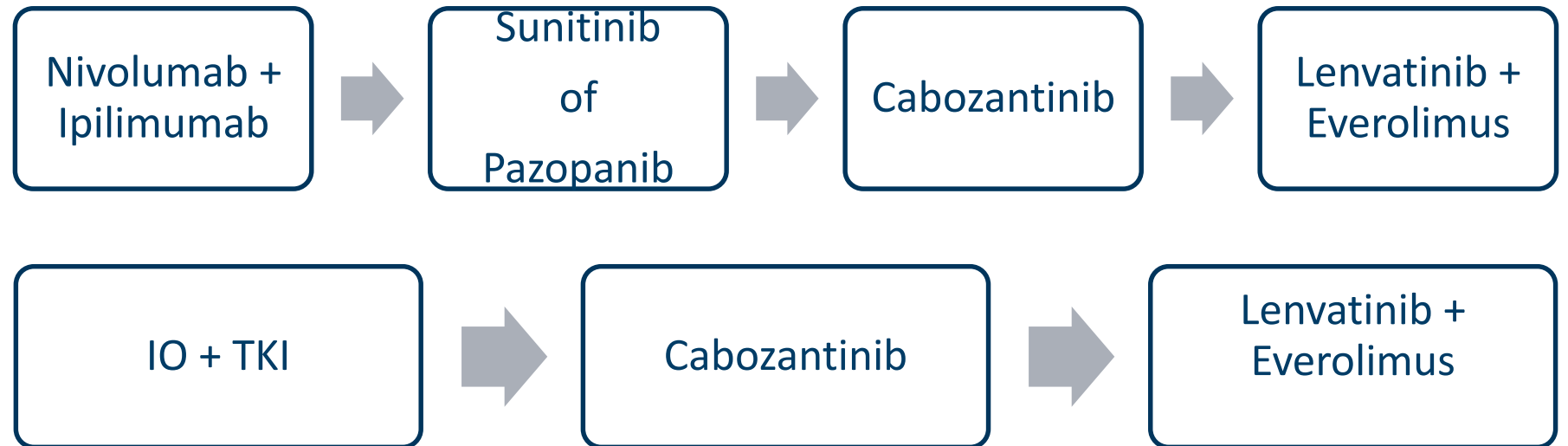
- Alle opties vergeleken met sunitinib
- Onduidelijk welke combinatie het beste is
- IMDC goede prognose groep: geen OS voordeel combinatie behandeling
- Ipilimumab (anti-CTLA4) alleen in 1^e lijn met nivolumab
- Veel symptomen, snel progressief: misschien voorkeur voor IO/TKI?
- Zoveel mogelijk tegelijk of na elkaar?
- Kosten

Samenvattend behandeling mRCC

IMDC
Goede prognose



Intermediaire
of slechte prognose



Onderwerpen

RCC

- Adjuvante behandeling
- Verschillende
behandelcombinaties mRCC
- **Niet-heldercellig mRCC**

UCC

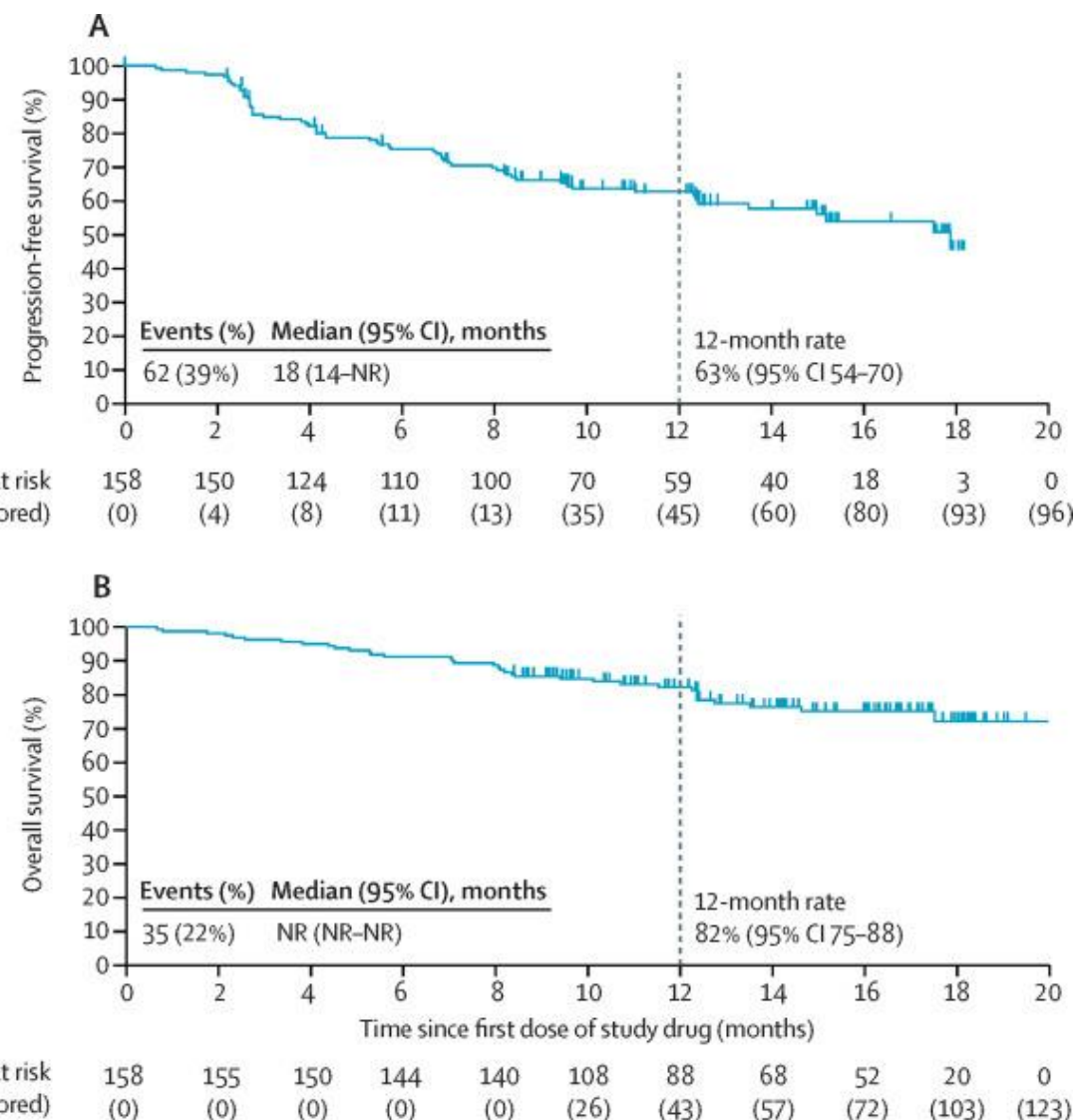
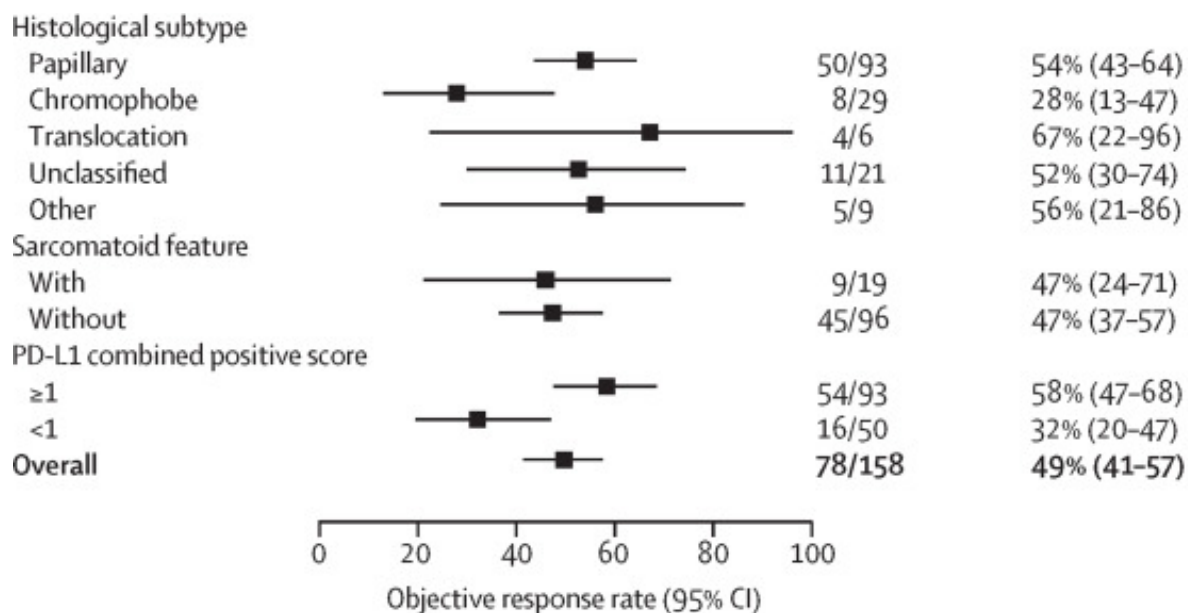
- Neo-adjuvante therapie
- Adjuvant immunotherapie
- Behandeling mUCC
- Onderhoudsbehandeling
avelumab
- Enfortumab Vedotin

Niet-heldercellig mRCC

- Relatief kleine en heterogene groep (20%)
- Niet geïnccludeerd in grote studies
- Monotherapie TKI (sunitinib)
- Geen combinatie immunotherapie
- In de praktijk toch vaak behandeling als heldercellig RCC

Lenvatinib + Pembrolizumab

- Eenarmige kleine studie



Onderwerpen

RCC

- Adjuvante behandeling
- Verschillende
behandelcombinaties mRCC
- Niet-heldercellig mRCC

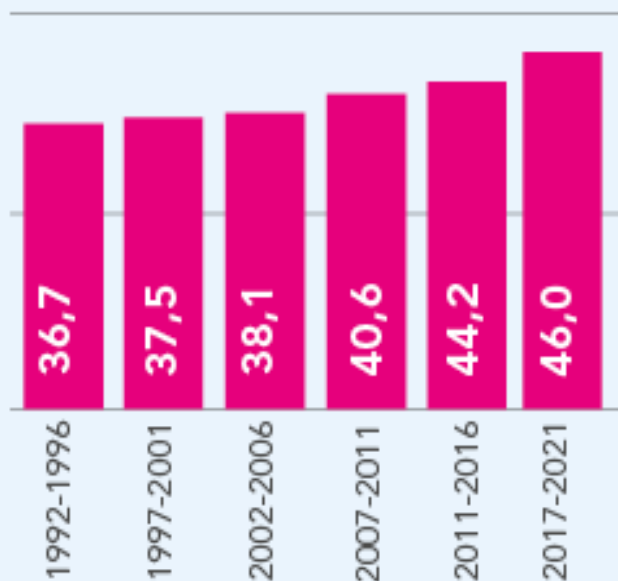
UCC

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

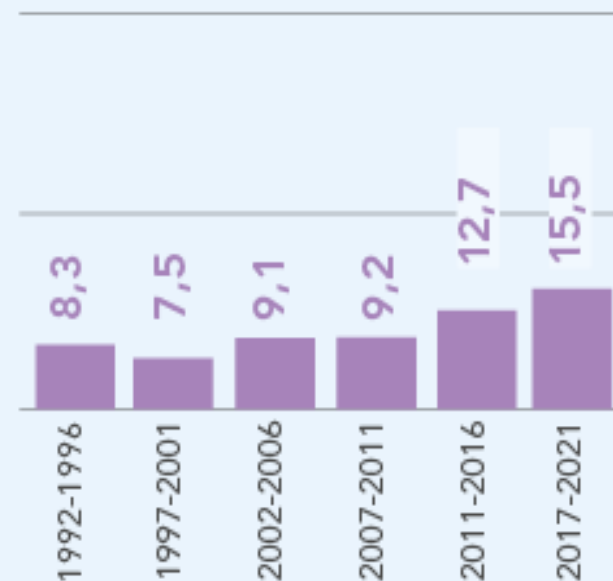
Prognose spierinvasief blaascarcinoom

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

spierinvasieve blaaskanker

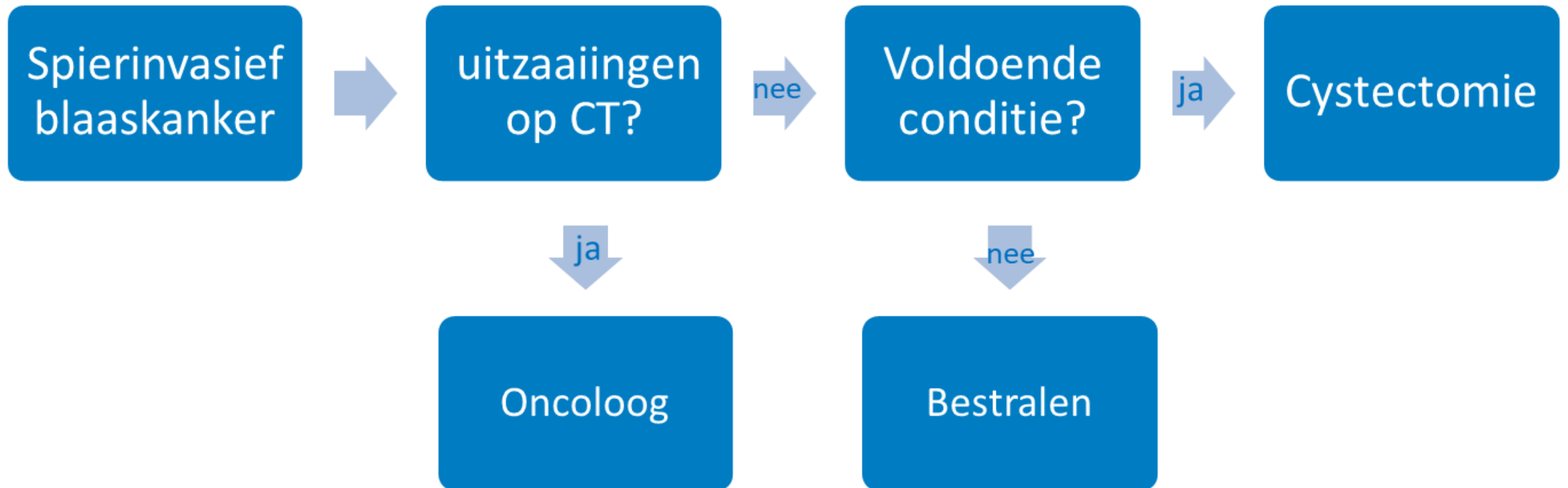


gevorderde blaaskanker



Hoe was het tot voor kort?

- Spierinvasieve blaaskanker = cystectomy



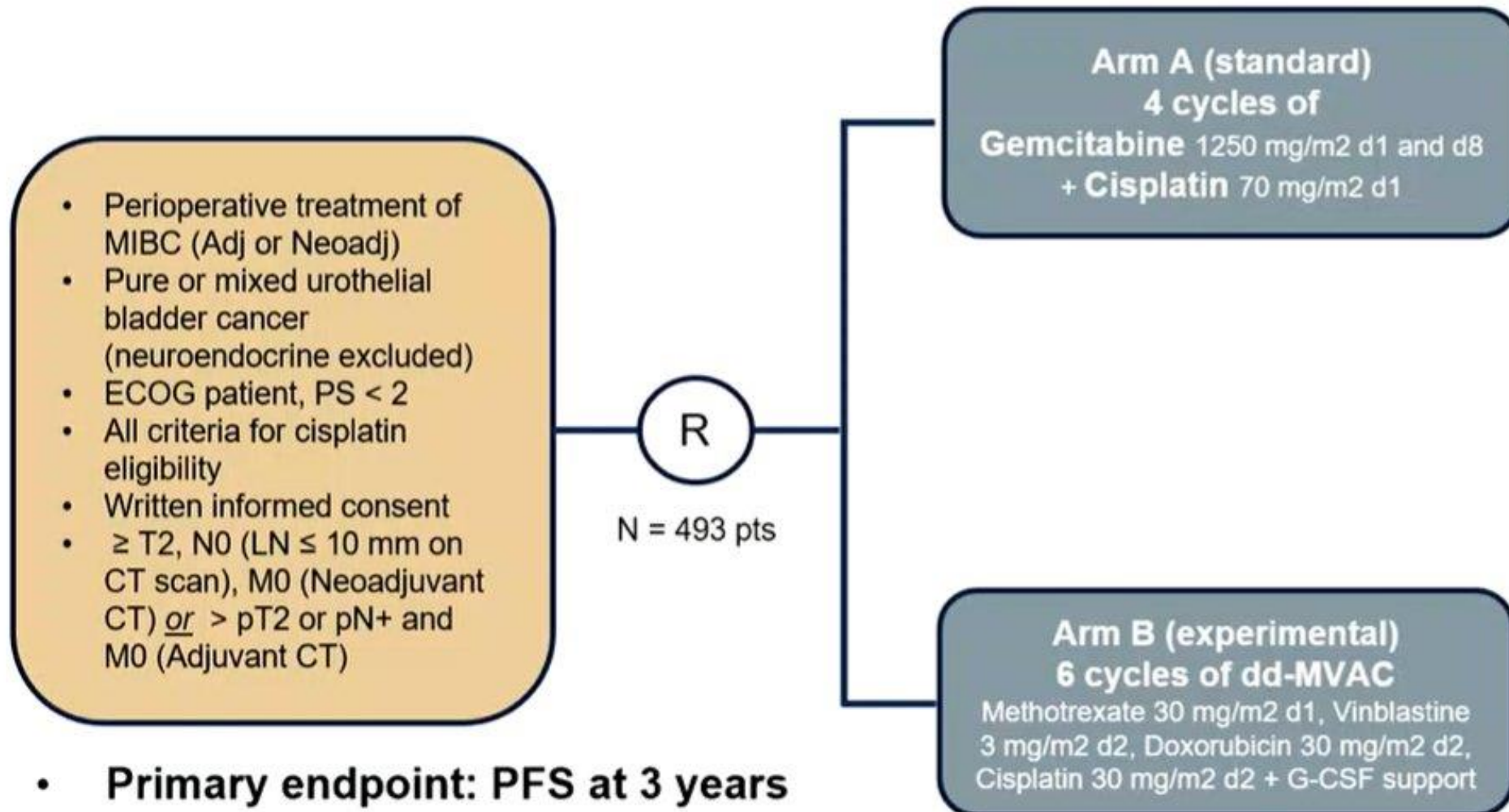
Hoe is het nu?

- Veel centra met gezamenlijk spreekuur
 - Vaker neo-adjuvante behandeling
 - Veel studies
- Chemoradiotherapie gelijkwaardig aan cystectomie voor lokale controle
 - Keuze afhankelijk van blaasfunctie, voorkeur patiënt
- PET-scan?
- Beoordeling ouderengeneeskunde

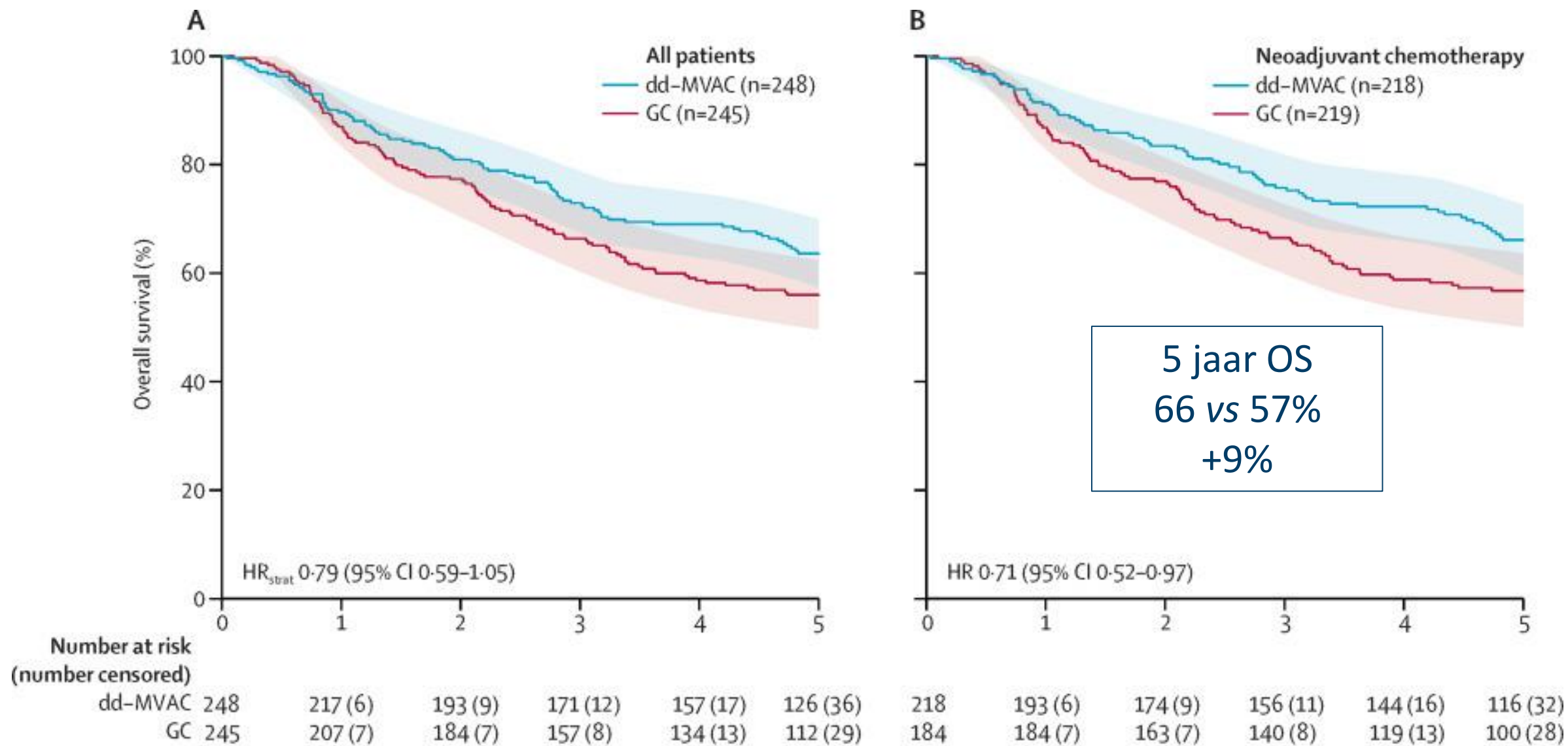
Neo-adjuvante chemotherapie

- Winst 5-8%, 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
 - MTX, vinblastine, doxorubicine
 - G-CSF

GETUG/AFU V05 VESPER Phase III Trial



Overleving

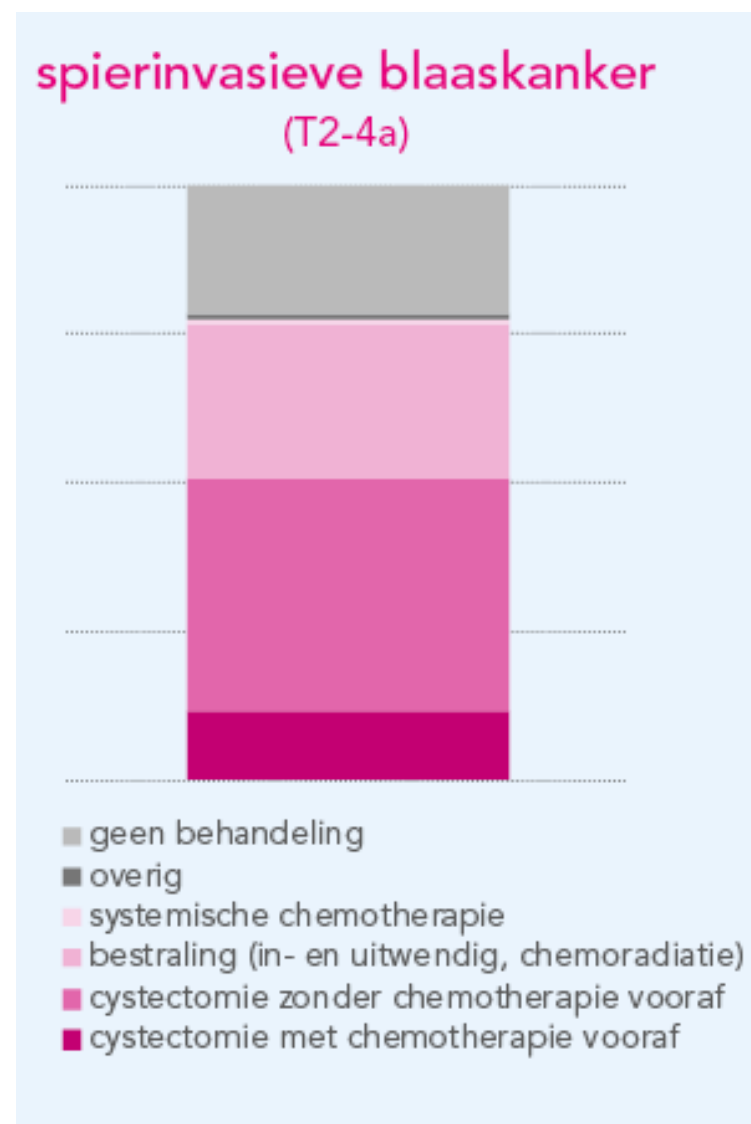


Conclusies

- ddMVAC lijkt iets effectiever dan GC
- Maar: duur behandeling gelijk, dosering (cisplatin) verschillend
- Jonge patiënt, goede conditie: voorkeur tot 6 kuren ddMVAC

Behandeling spierinvasief blaascarcinoom

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



Onderwerpen

RCC

- Adjuvante behandeling
- Verschillende
behandelcombinaties mRCC
- Niet-heldercellig mRCC

UCC

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

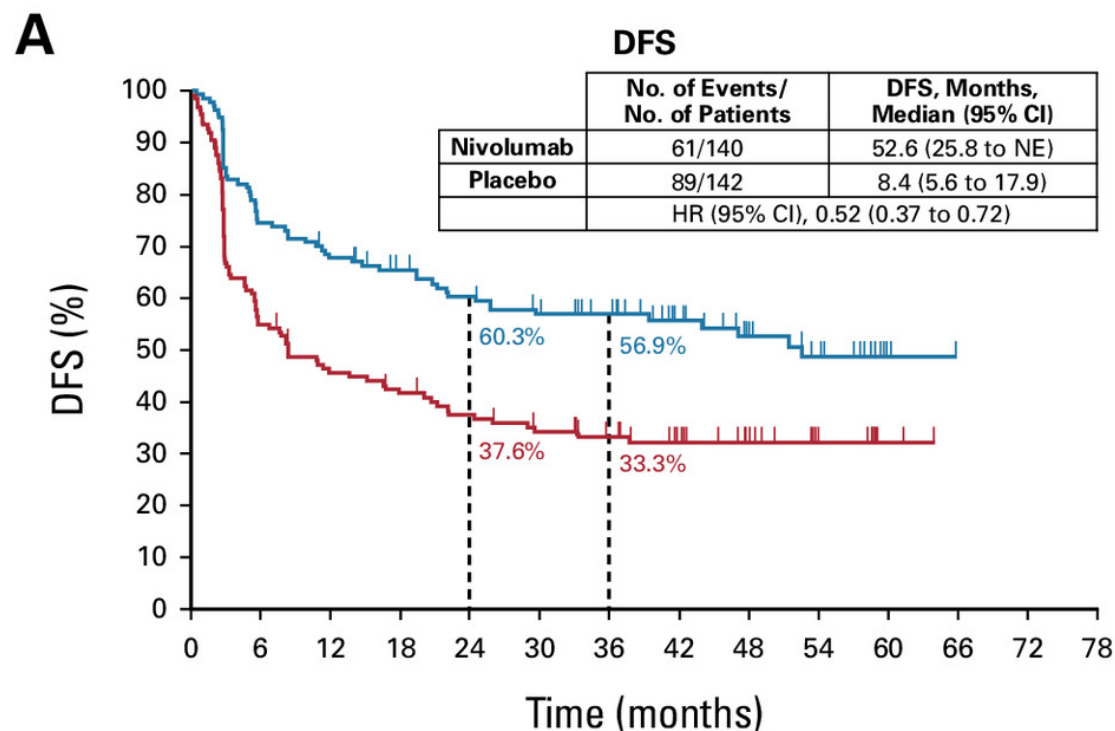
Adjuvant immunotherapie?

- CheckMate 274
- Dubbel-blinde RCT placebo vs 1 jaar nivolumab
- Wie?
 - Na neo-adjuvante chemotherapie nog spierinvasief UCC: ypT2-ypT4a of ypN+
 - Geen neo-adjuvante chemotherapie: pT3-pT4a of pN+

Tumor PD-L1 expressie $\geq 1\%$

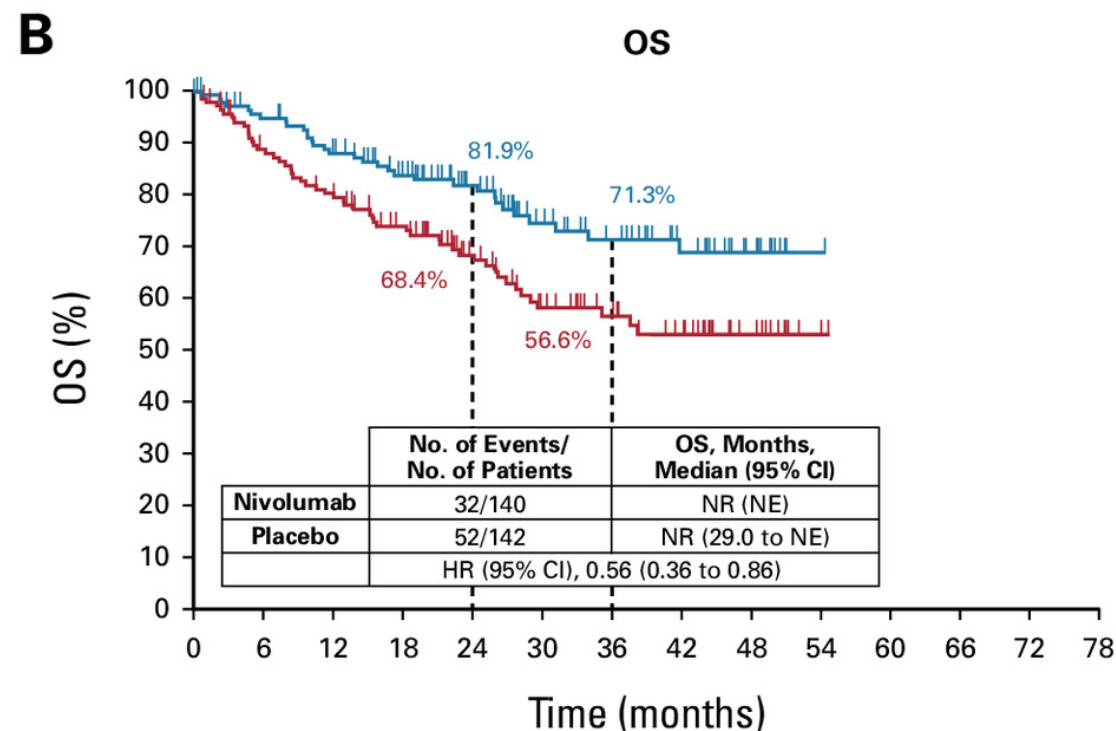
- Na 3 jaar: +23,6% DFS winst

- Na 3 jaar: 14,7% OS winst



Number at risk

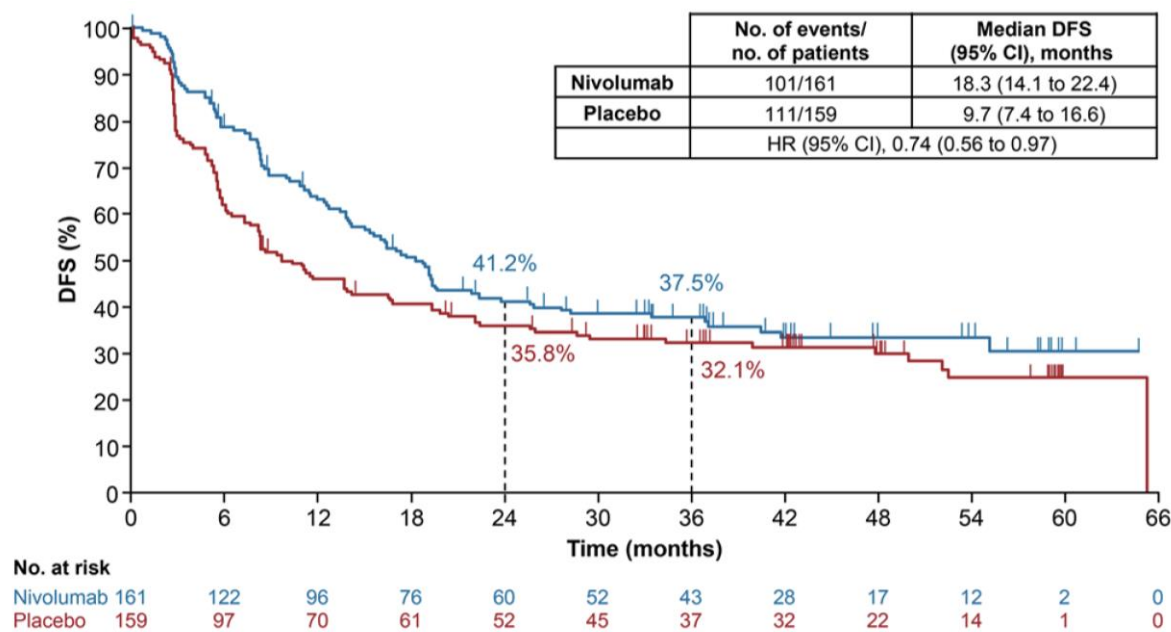
Nivolumab	140	99	88	79	72	64	55	42	29	23	2	0	0	0
Placebo	142	74	58	52	46	40	34	26	18	9	2	0	0	0



Number at risk

Nivolumab	140	127	115	93	73	52	41	29	11	1	0	0	0	0
Placebo	142	116	104	87	65	46	36	26	12	2	0	0	0	0

PD-L1 negatieve tumoren en subgroepen

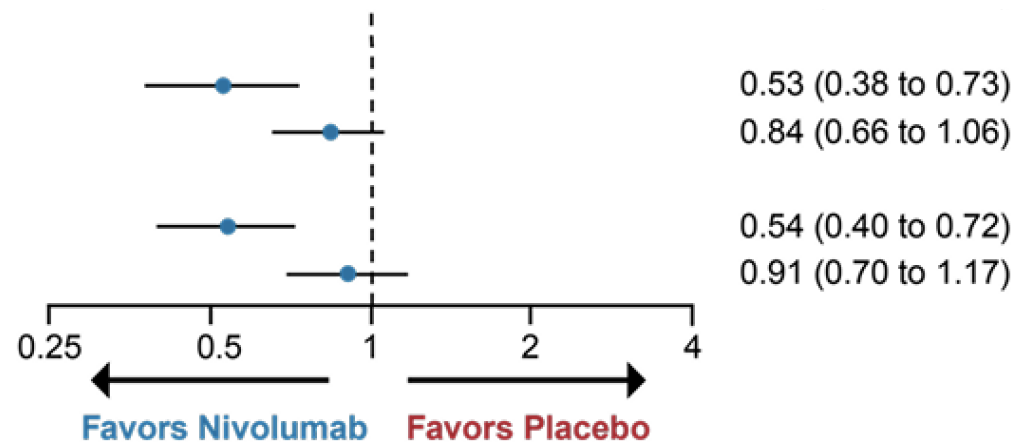


PD-L1 expression^a

≥ 1	61/140	87/141
< 1	132/210	141/209

Previous neoadjuvant cisplatin

Yes	81/153	110/155
No	114/200	123/201



Dus wie komen in aanmerking voor adjuvant IO?

- Na neo-adjuvante chemotherapie nog spierinvasief UCC (ypT2-ypT4a of ypN+)
- Geen neo-adjuvante chemotherapie (pT3-pT4a of pN+)
- En een tumor PD-L1 expressie $\geq 1\%$

Samenvattend spierinvasief niet gemetastaseerd UCC

- Neo-adjuvante chemotherapie?
 - T2 met lymfangio-invasie
 - T3 en/of N1
 - 4-6x ddMVAC of 4xGem/Cis
- Lokale behandeling
 - Cystectomie
 - Chemoradiotherapie
- Indicatie voor adjuvant immunotherapie?
 - Alleen na cystectomie

Onderwerpen

RCC

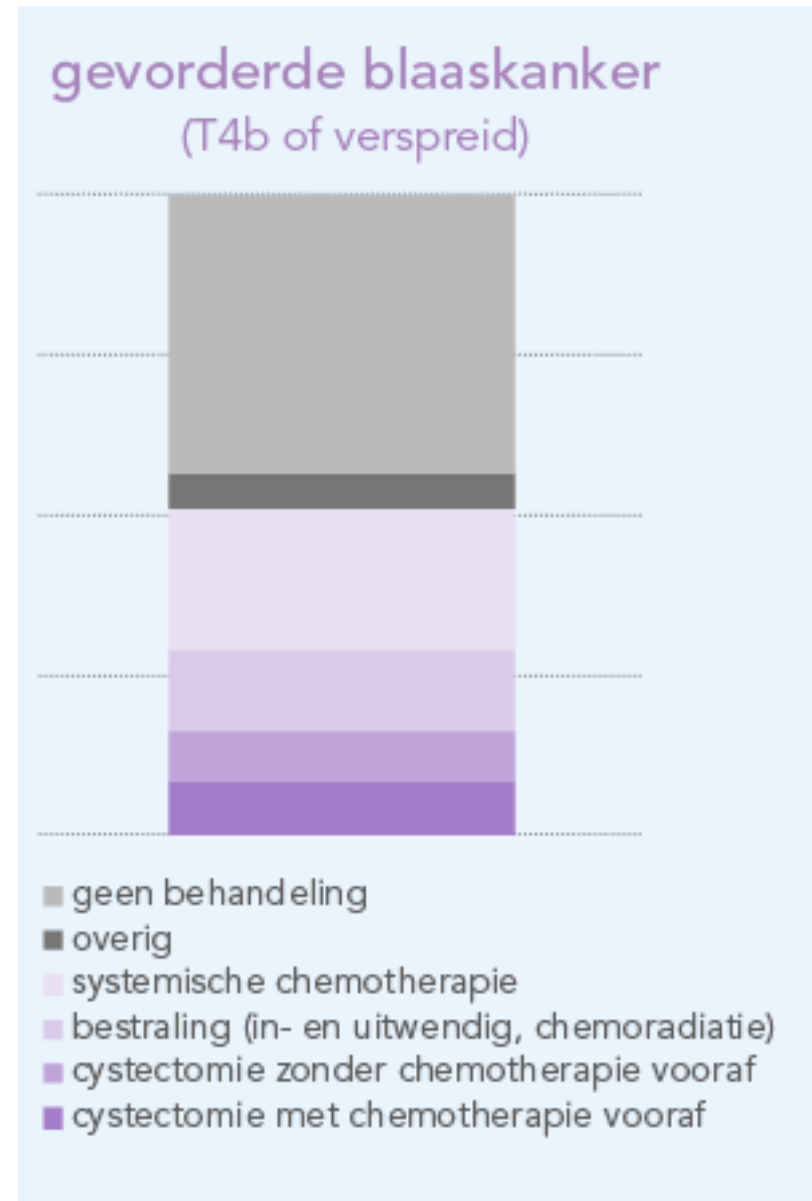
- Adjuvante behandeling
- Verschillende
behandelcombinaties mRCC
- Niet-helderceellig mRCC

UCC

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

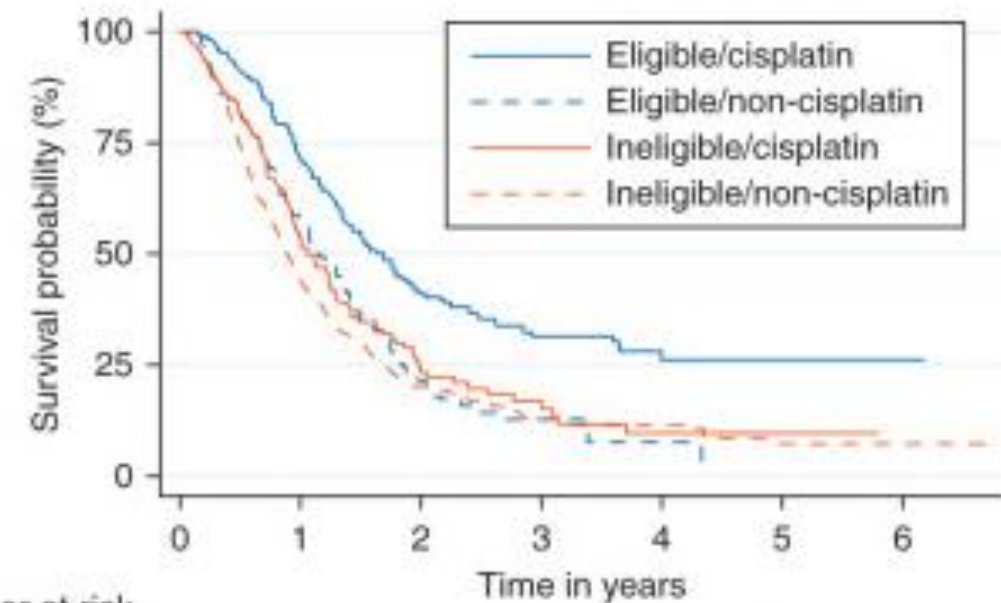
Behandeling mUCC

- Effectiefste behandeling vaak niet mogelijk
 - Comorbiditeit
 - Verminderde nierfunctie
 - Onvoldoende conditie
 - Wens patiënt



Behandeling mUCC

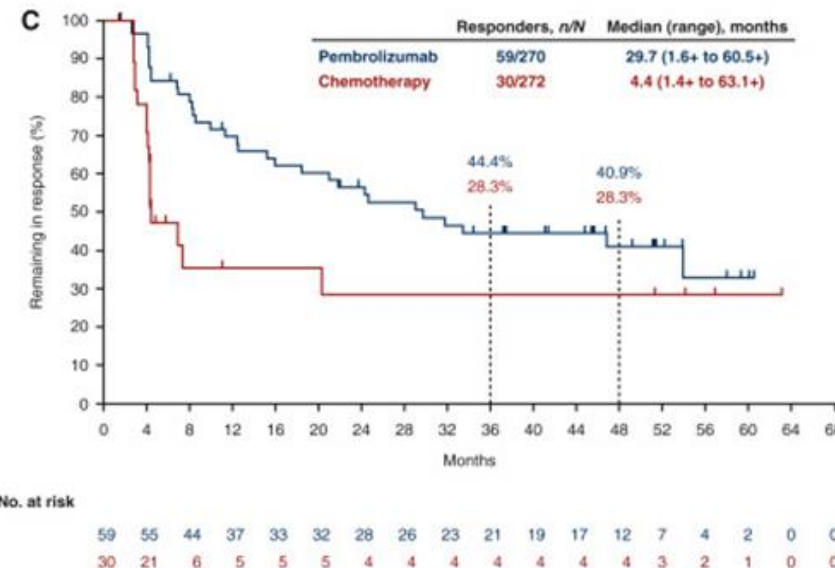
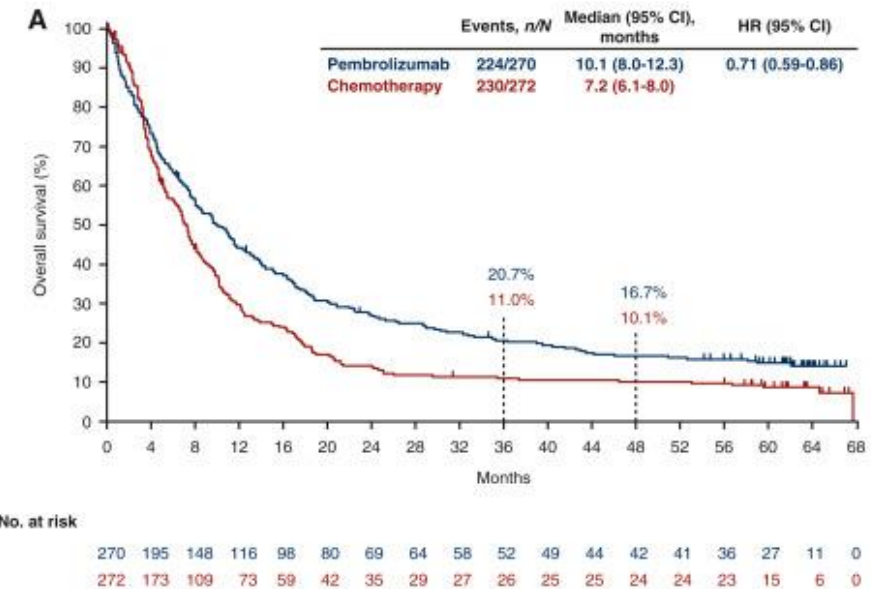
- Chemotherapie
 - Gemcitabine met Cisplatin of Carboplatin
 - Bij voorkeur cisplatin
 - Vrij vaak respons
 - Maximaal 6 kuren
- Vaak weer snel progressie na afronding



Number at risk		Time in years					
Eligible/non-cisplatin	124	63	16	6	2	0	0
ineligible/non-cisplatin	354	121	44	22	14	5	3
eligible/cisplatin	275	167	77	37	14	9	4
Ineligible/cisplatin	176	73	20	10	5	2	0

2^e lijns behandeling Pembrolizumab

- Progressie na chemotherapie
- Of <6 mnd na neo-adjuvante chemotherapie
- Respons rate 21,9%
 - Complete respons: 10%
 - Partiële respons: 11,9%
- Heel soms langdurig



Onderwerpen

RCC

- Adjuvante behandeling
- Verschillende behandelcombinaties
- Niet-heldercellig RCC

UCC

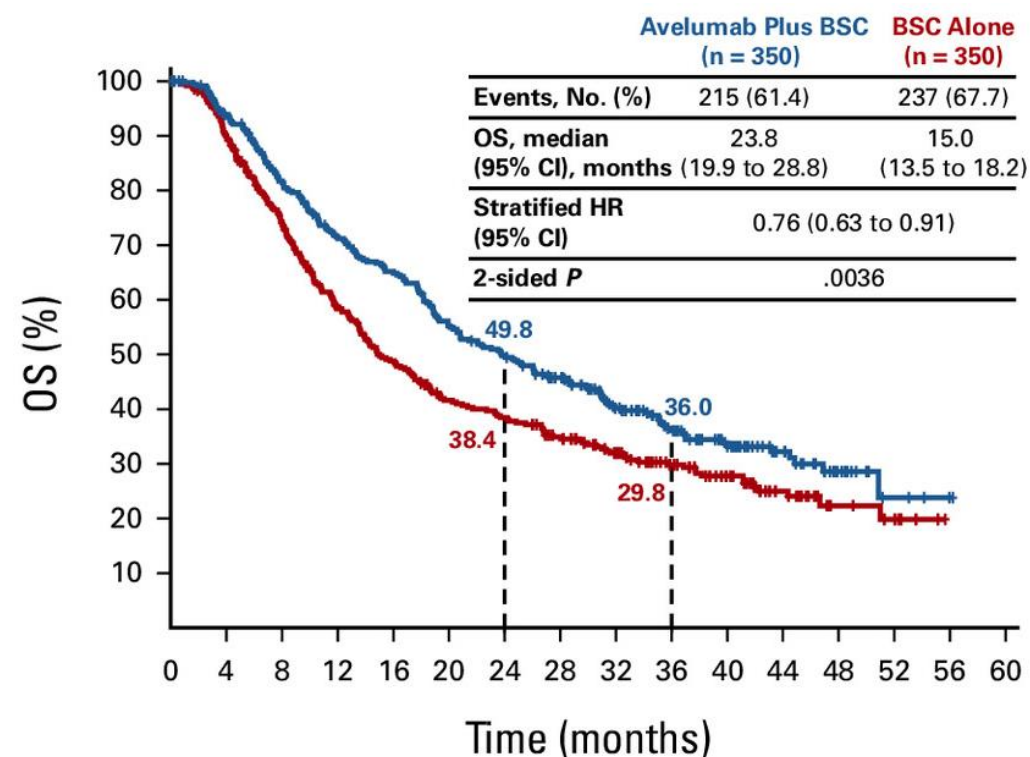
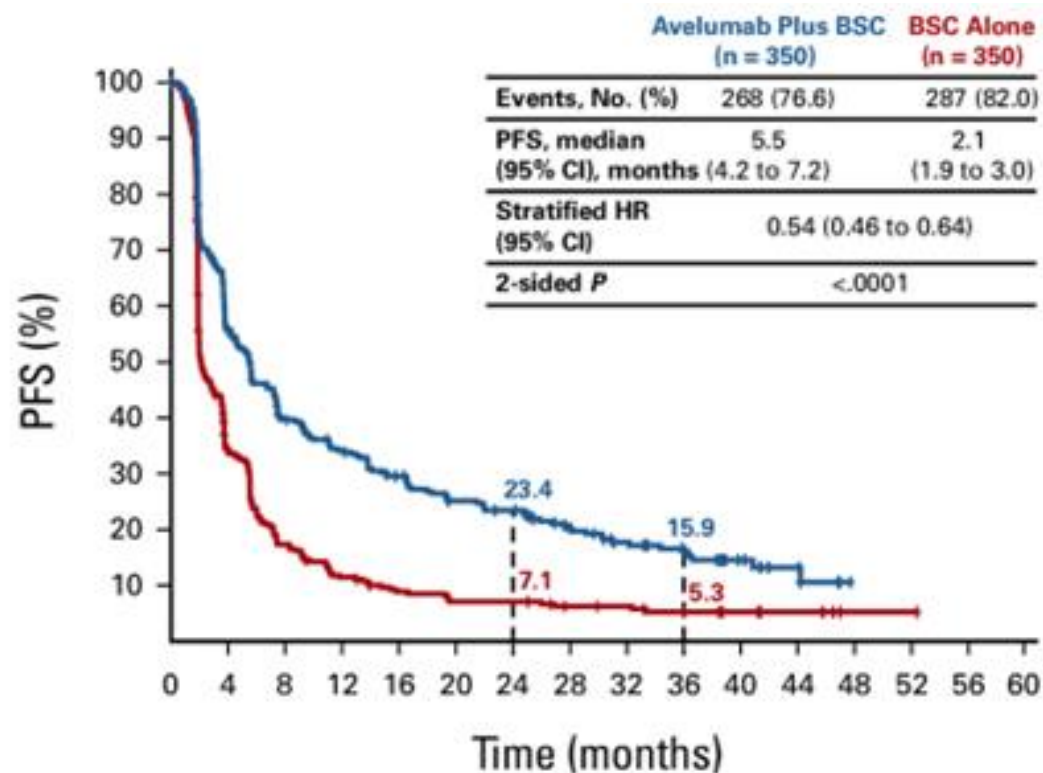
- Neo-adjuvante therapie
- Adjuvant immunotherapie
- Behandeling mUCC
- **Onderhoudsbehandeling avelumab**
- Enfortumab Vedotin

Onderhoudstherapie Avelumab

- Niet wachten tot progressie, direct door met Avelumab
 - Bij stabiele ziekte of respons na 4-6 kuren chemotherapie
- Misschien effectiever?
 - Minder uitgebreide ziekte
 - Iets betere uitgangspositie
- Open-label RCT, avelumab a 2 wk tot progressie vs best supportive care

Onderhoudstherapie Avelumab

- Mediane PFS 5,5 vs 2,1 mnd (+3,4)
- Mediane overleving 23,8 vs 15 mnd (+8,8)



Overwegingen

- In controle groep bij progressie immunotherapie (pembrolizumab) lang niet altijd gegeven
- Optimale behandelduur onzeker
- AVESHORT studie (Erasmus MC)
 - 6 maanden behandeling

Onderwerpen

RCC

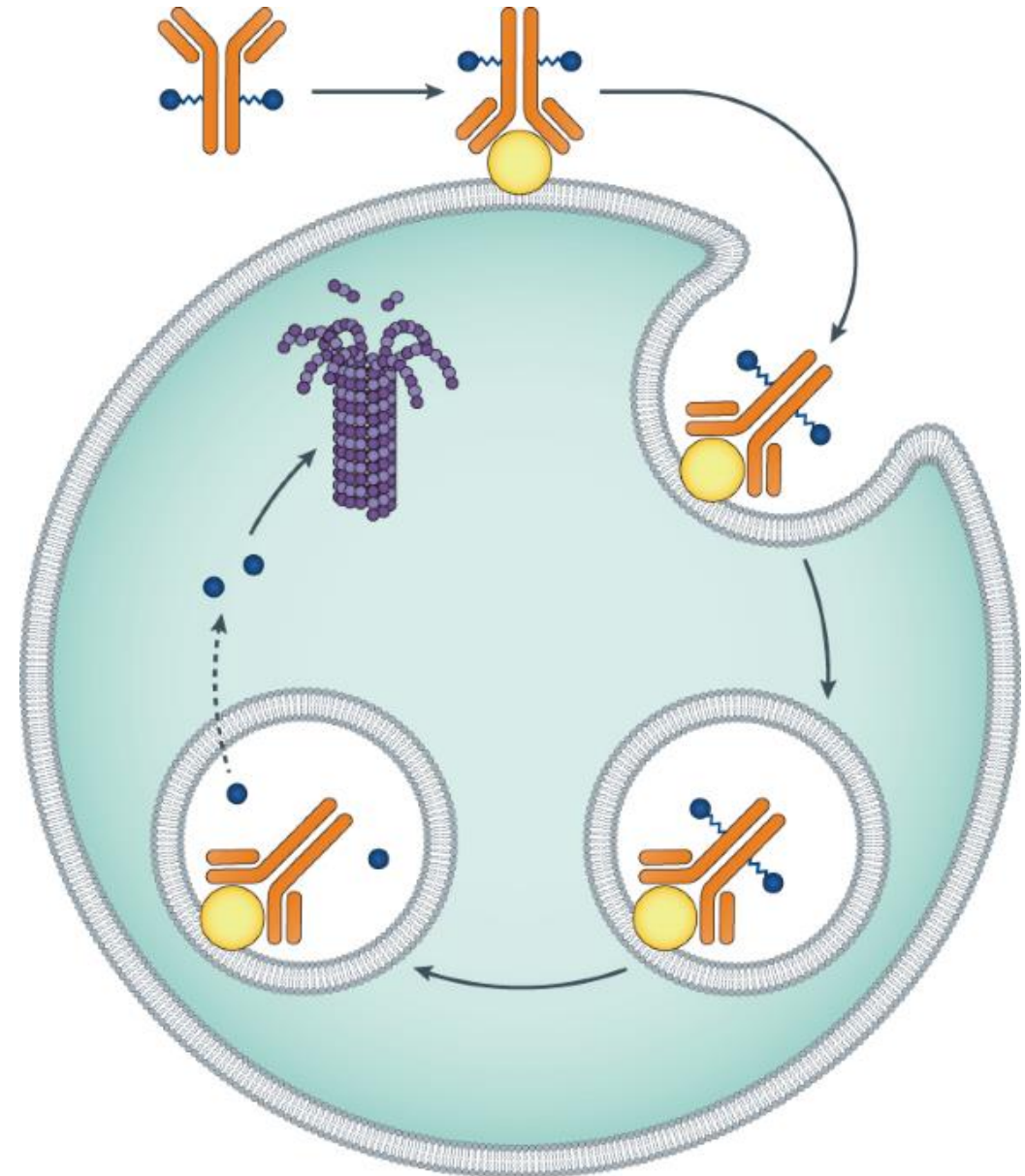
- Adjuvante behandeling
- Verschillende
behandelcombinaties mRCC
- Niet-helderceellig mRCC

UCC

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

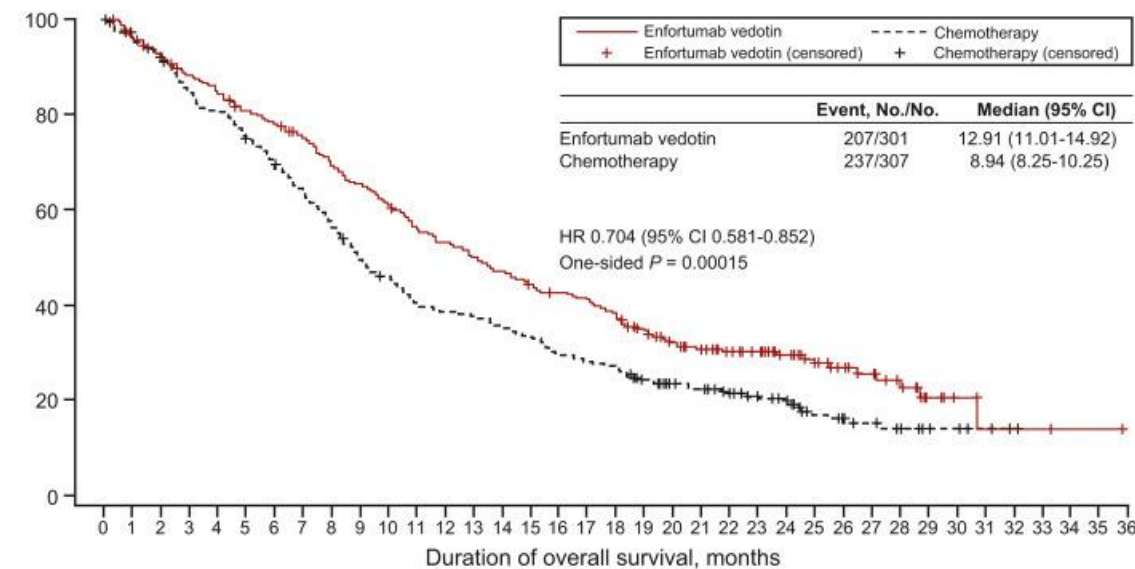
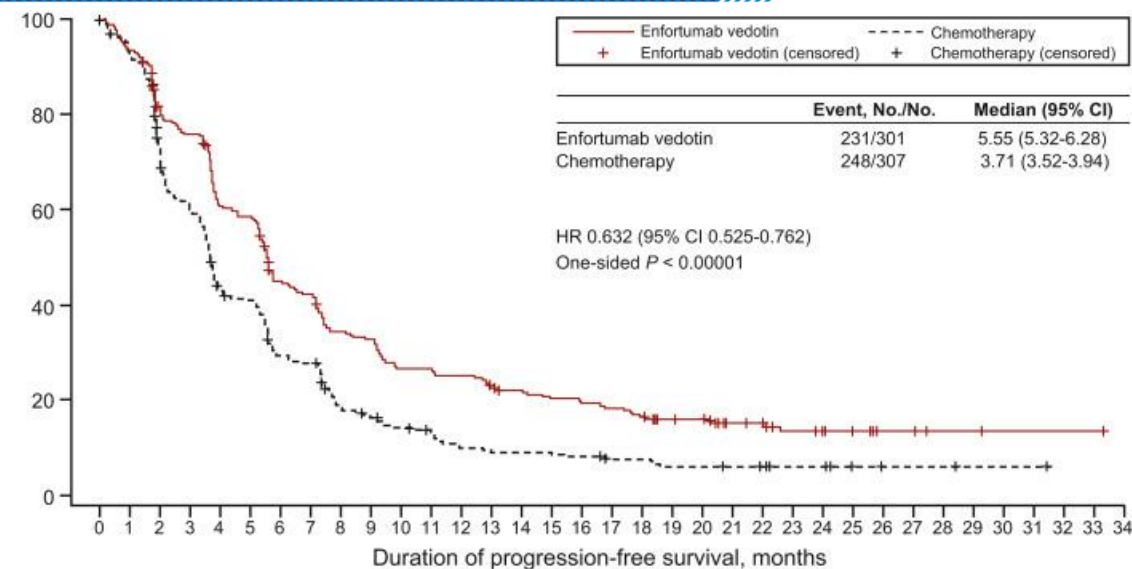
Enfortumab Vedotin

- Antibody drug conjugate
- Nectine 4
- monomethylauristatine E (MMAE)



3^e lijns therapie

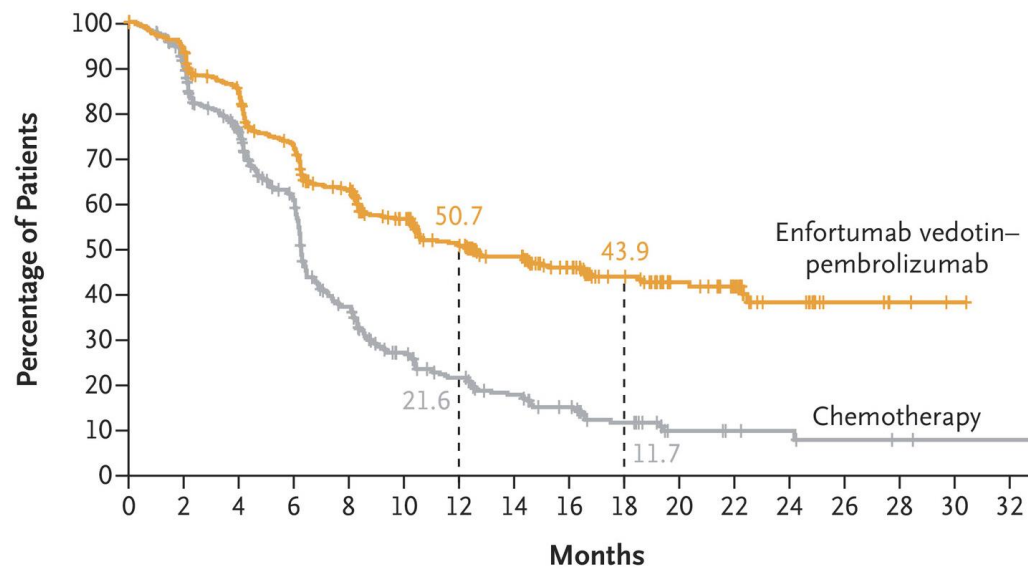
- Infuus dag 1, 8, 15 à 4 weken
- Respons rate 41%
- Mediane PFS 5,6 vs 3,7 maanden
- Mediane OS 13 vs 9 maanden



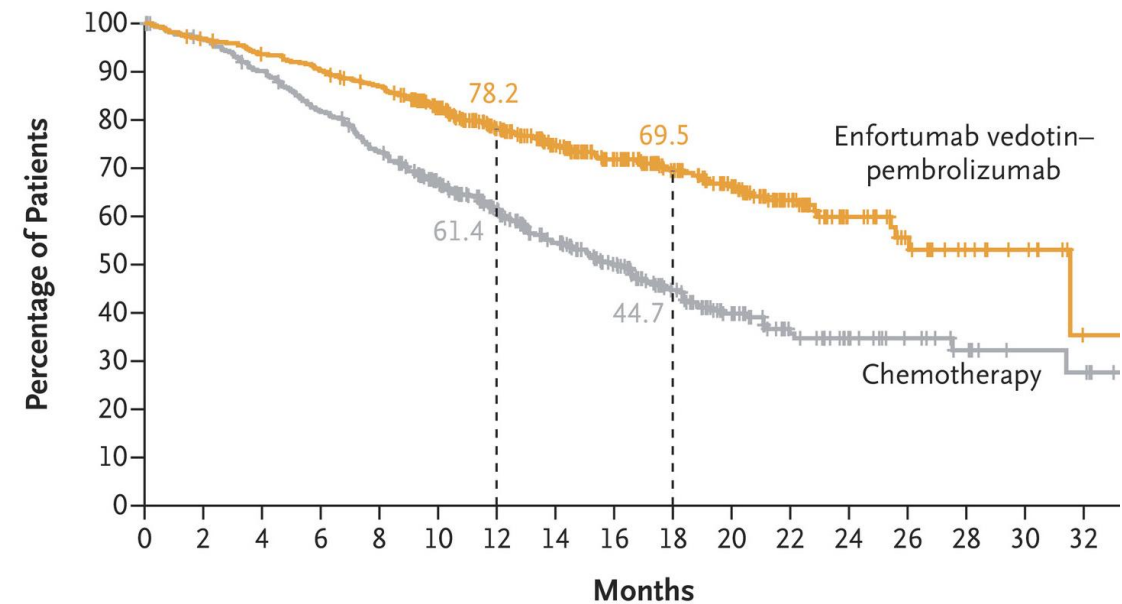
1^e lijns therapie icm Pembrolizumab

- Mediane PFS 12,5 vs 6,3 mnd
- Mediane OS 31,5 vs 16,1 mnd

Progression-free Survival

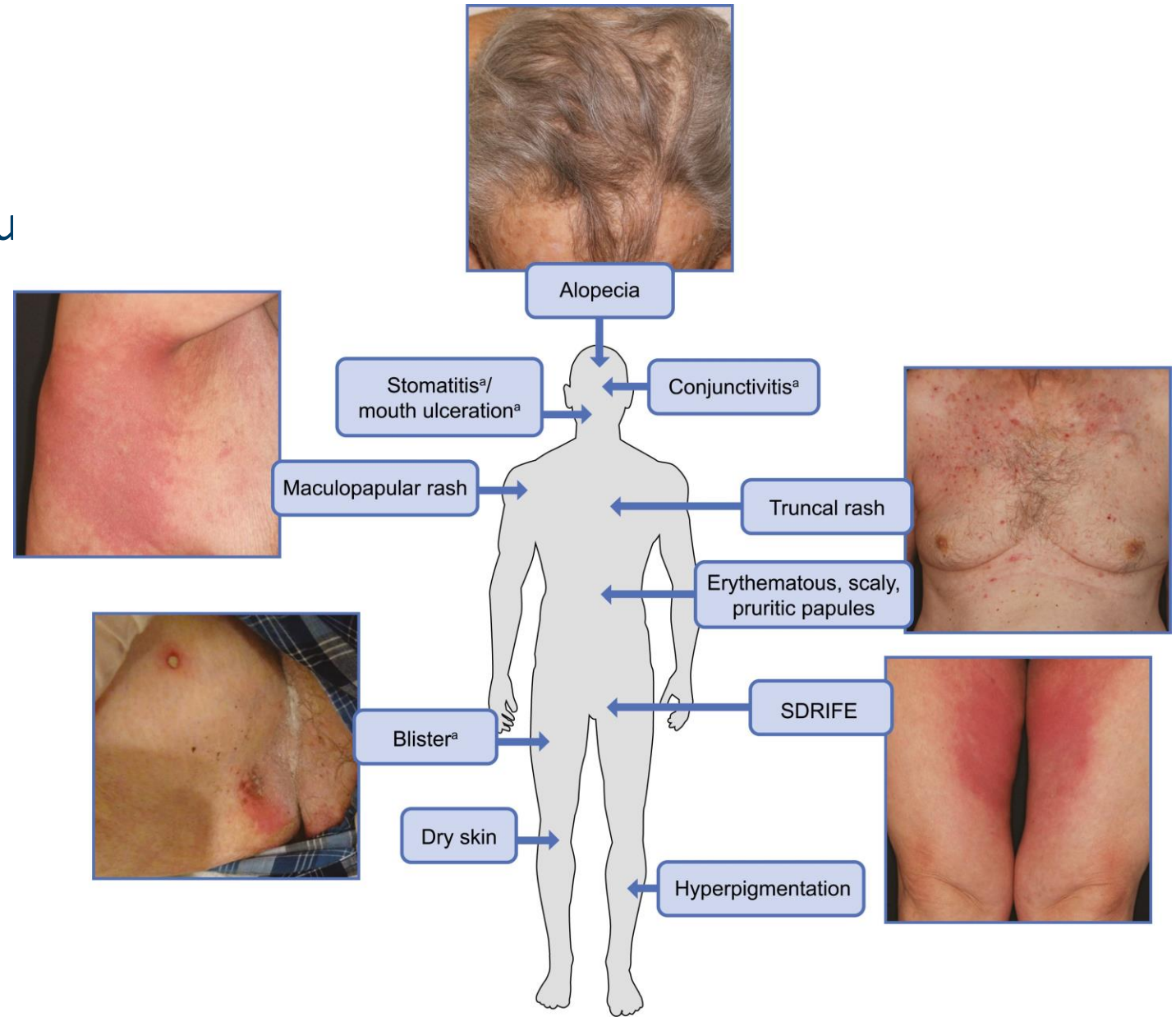


Overall Survival

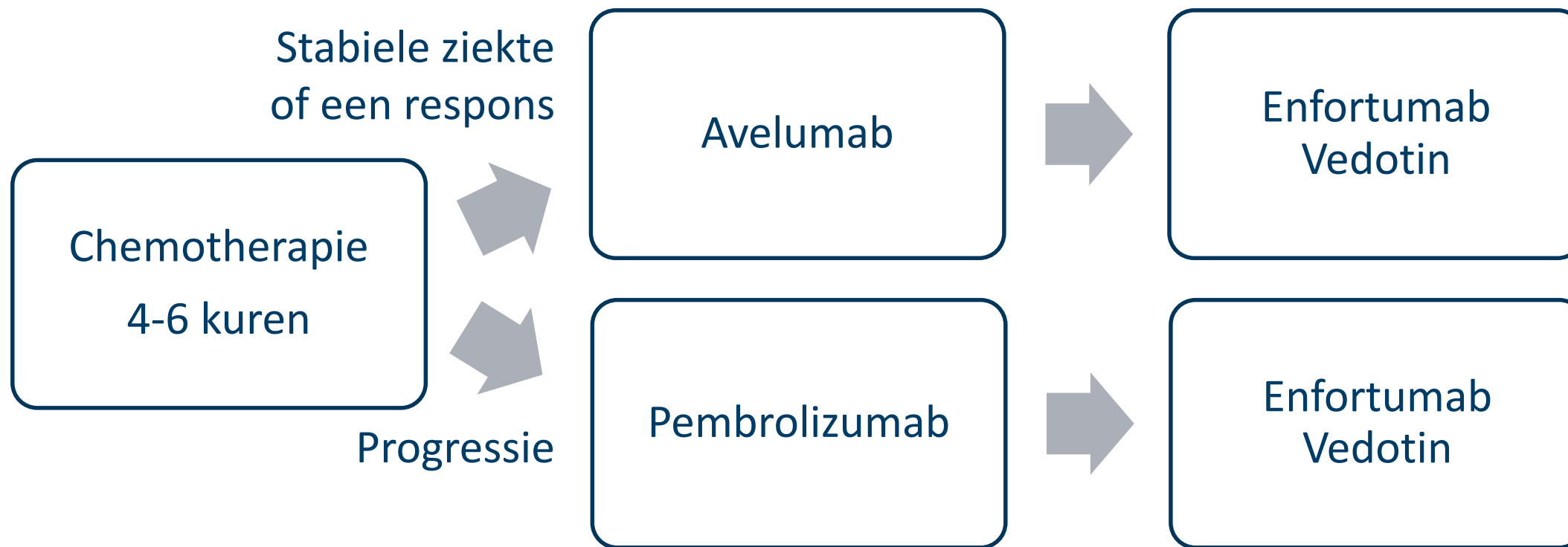


Bijwerkingen

- Vermoeidheid
- Misselijkheid/verminderde eetlust
- Neuropathie
- Ontregeling DM
- Huidafwijkingen



Samenvattend behandeling mUCC



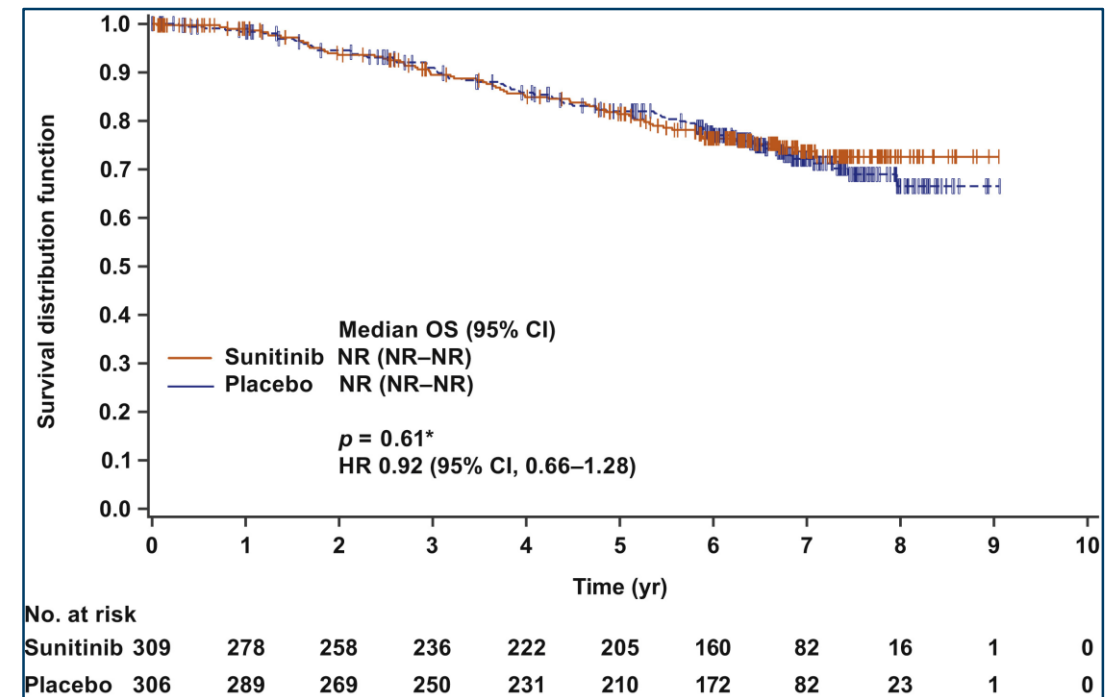
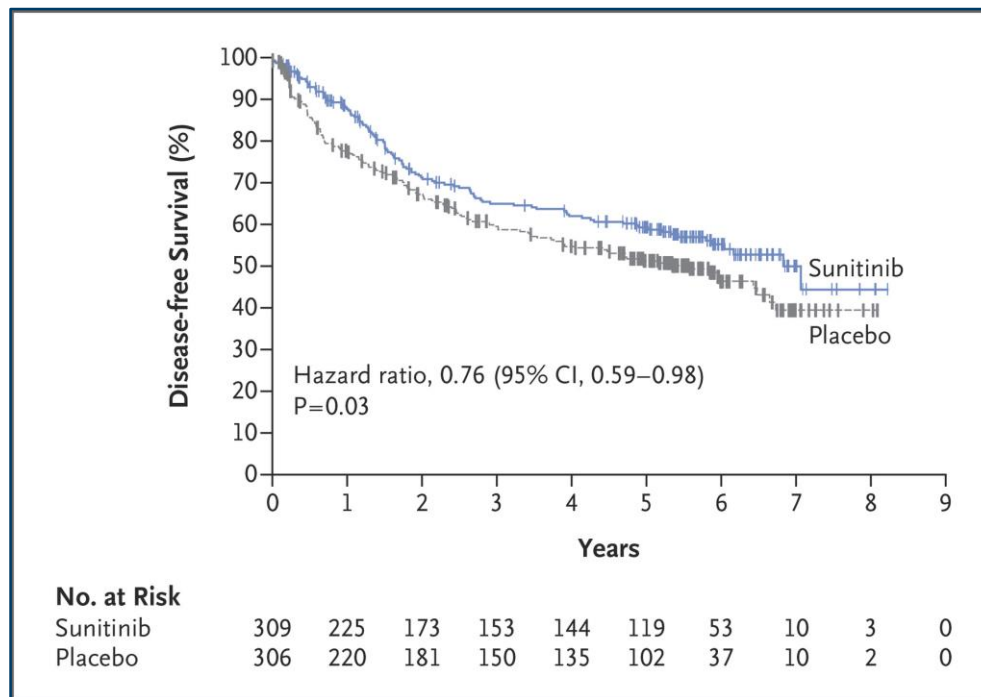
- Mutatie/translocatie in FGFR3: erdafitinib (20%)



Bedankt voor jullie aandacht

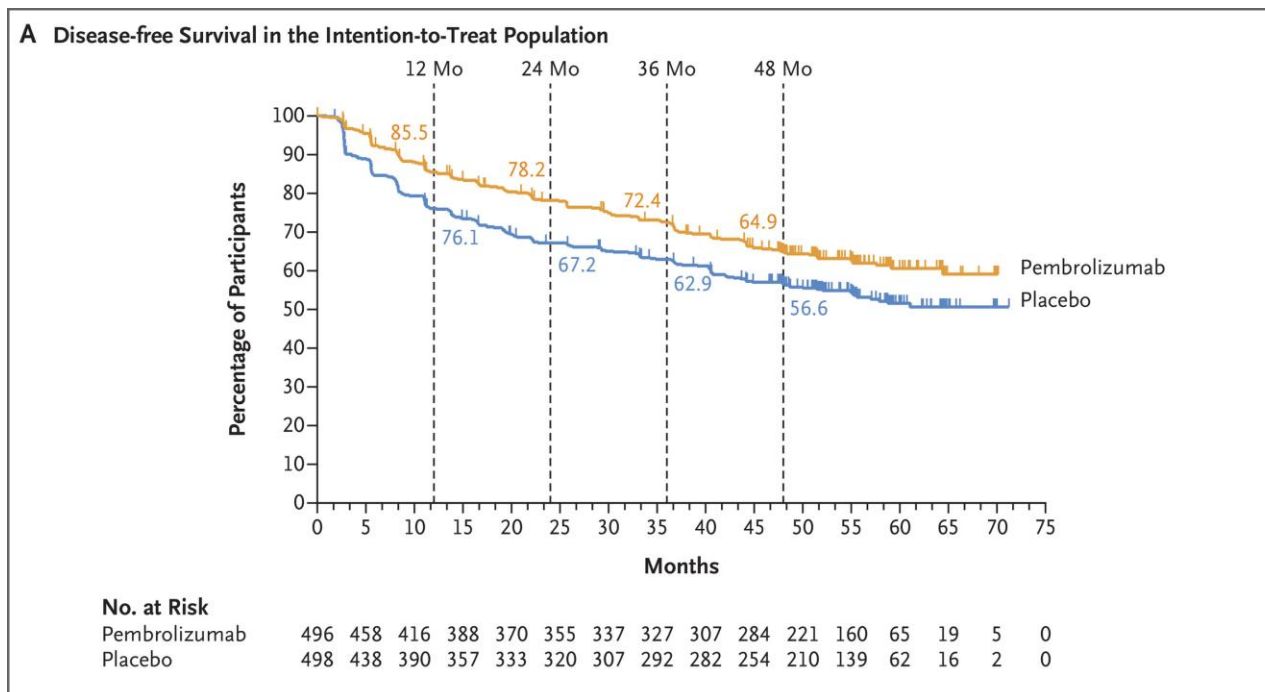
Adjuvante behandeling met een TKI

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



Ziekte-vrije overleving

- Na 4 jaar +8,3%



B Subgroup Analysis for Disease-free Survival

Subgroup	Pembrolizumab no. of events/no. of participants	Placebo no. of events/no. of participants	Hazard Ratio for Recurrence or Death (95% CI)
Overall	174/496	224/498	0.72 (0.59–0.87)
Age			
<65 yr	117/338	135/326	0.77 (0.60–0.98)
≥65 yr	57/158	89/172	0.67 (0.48–0.93)
Sex			
Female	50/149	63/139	0.68 (0.47–0.99)
Male	124/347	161/359	0.74 (0.59–0.94)
Race			
White	130/372	170/376	0.73 (0.58–0.91)
Other	33/88	41/87	0.72 (0.45–1.13)
ECOG performance-status score			
0	147/421	188/426	0.73 (0.59–0.90)
1	27/75	36/72	0.71 (0.43–1.16)
PD-L1 combined positive score			
<1	37/124	36/113	0.91 (0.58–1.44)
≥1	133/365	187/383	0.68 (0.55–0.85)
Geographic region			
United States	38/114	55/117	0.69 (0.46–1.05)
Other	136/382	169/381	0.74 (0.59–0.92)
Metastatic staging			
M0	161/467	203/470	0.75 (0.61–0.93)
M1 NED	13/29	21/28	0.40 (0.20–0.81)
Disease risk category			
M0 intermediate-to-high risk	138/422	177/433	0.76 (0.61–0.95)
M0 high risk	22/40	26/37	0.61 (0.35–1.08)
M1 NED	13/29	21/28	0.40 (0.20–0.81)
Sarcomatoid features			
Present	22/52	33/59	0.63 (0.37–1.08)
Absent	139/414	179/415	0.73 (0.59–0.91)

0.1 0.5 1.0 1.5
Pembrolizumab Better Placebo Better

Moeten we dit voorschrijven?



Nederlandse
Federatie van
Kankerpatiënten
organisaties

WAT WE DOEN

AANGESLOTEN ORGANISATIES

DONEER JIJ

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

16 mei 2023

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



HOME

NIEUWS

CARTOONS

INFO

PODCASTS

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

Eenzijdig en absurd besluit om minder kankermedicijnen voor te schrijven



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.

de Volkskrant

halen vandaag

Opinie

Cultuur & Media

Podcasts

Beter Leven

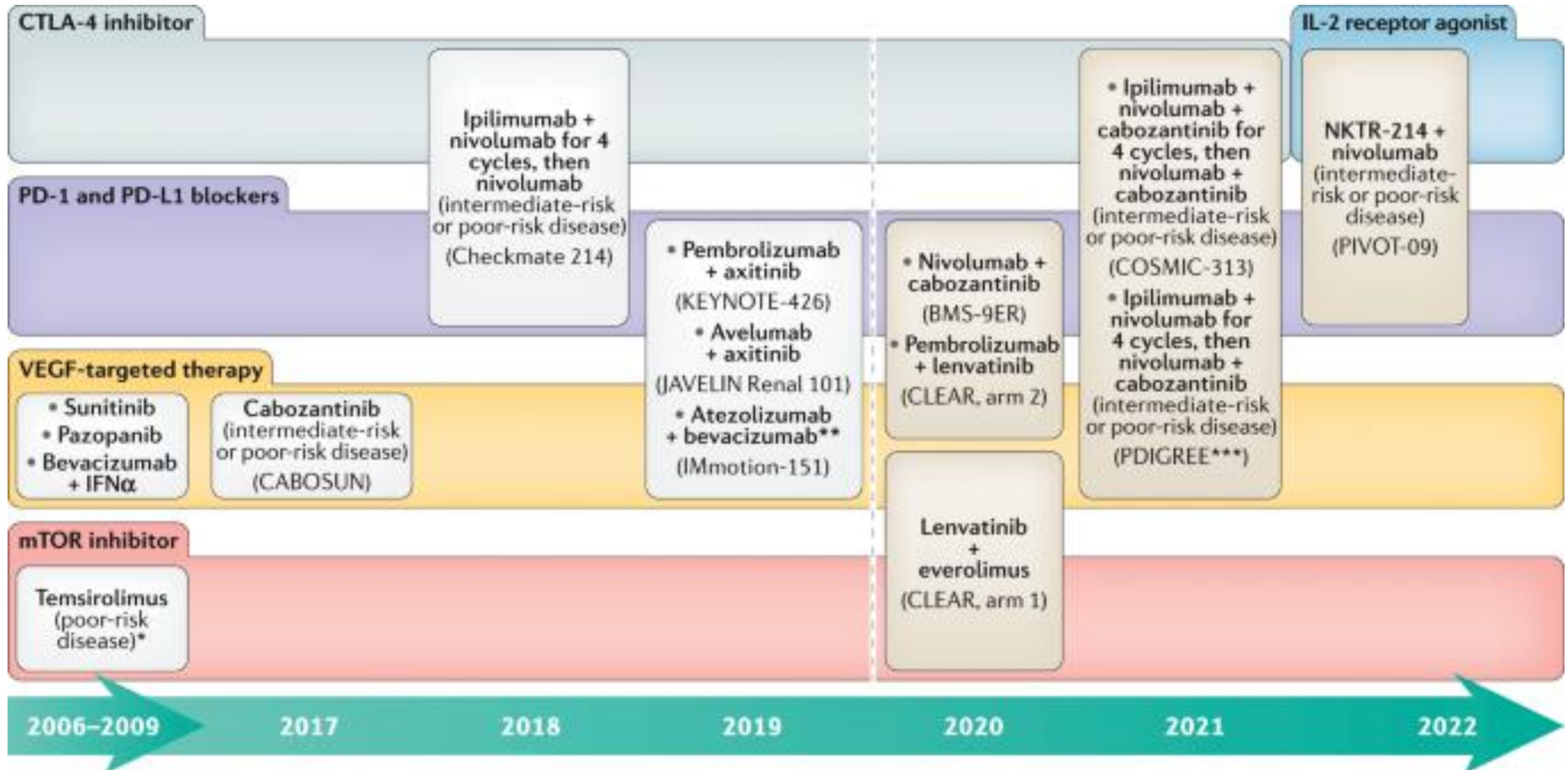
Foto

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.

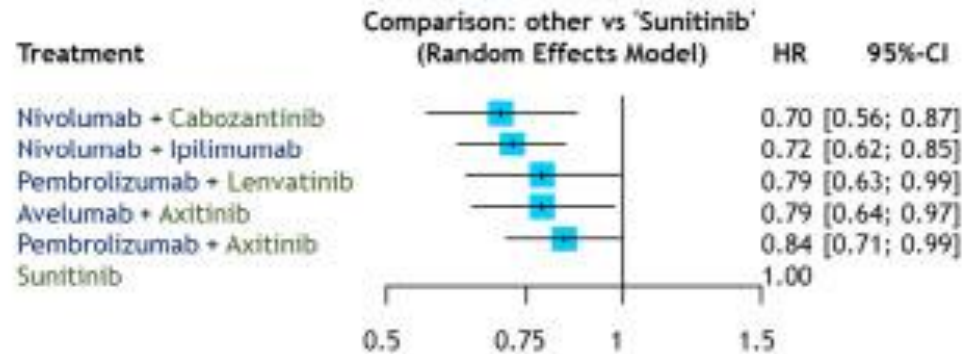
Ontwikkelingen



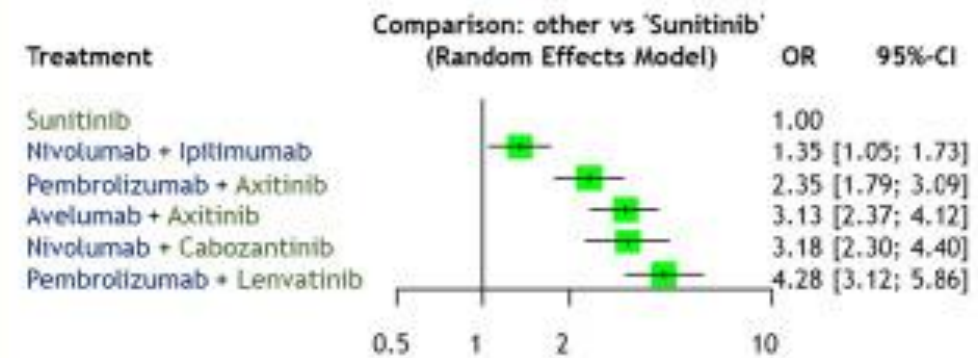
Combinatie behandelingen

Overall population

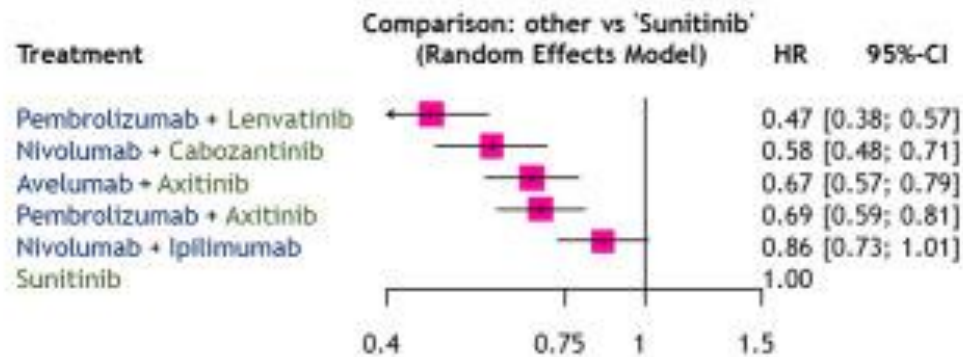
OS



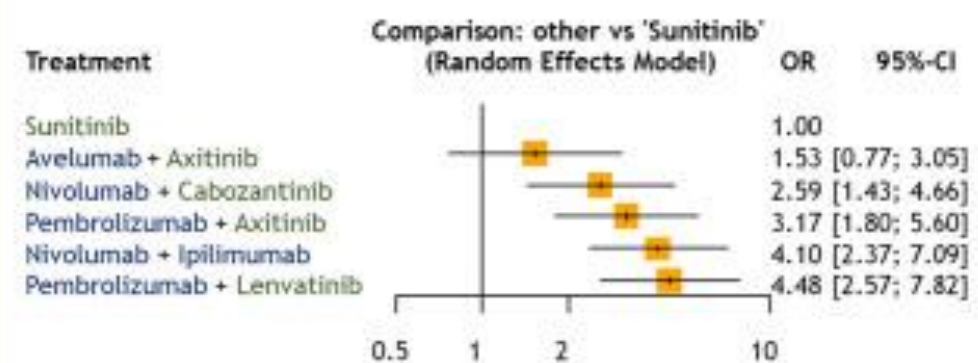
ORR



PFS



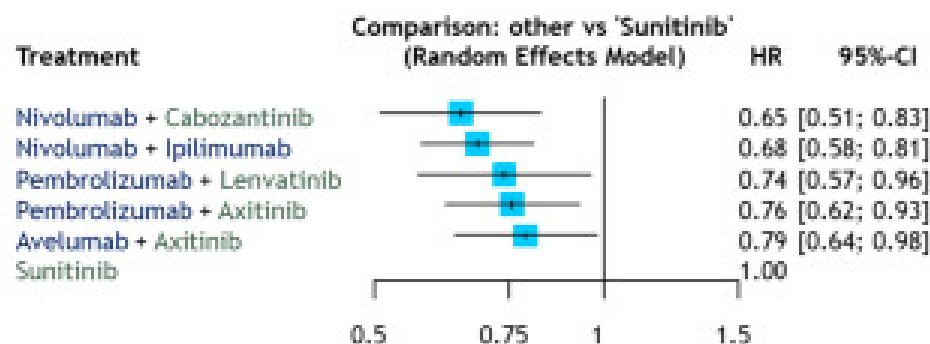
CR



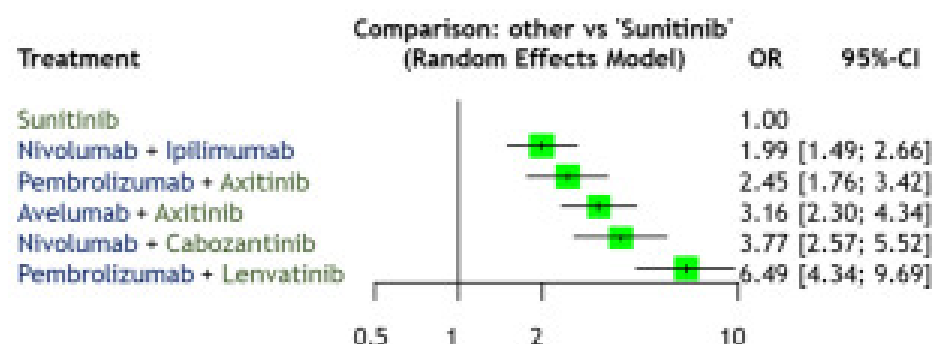
Intermediaire / slechte prognose groep

Patients with intermediate/poor risk

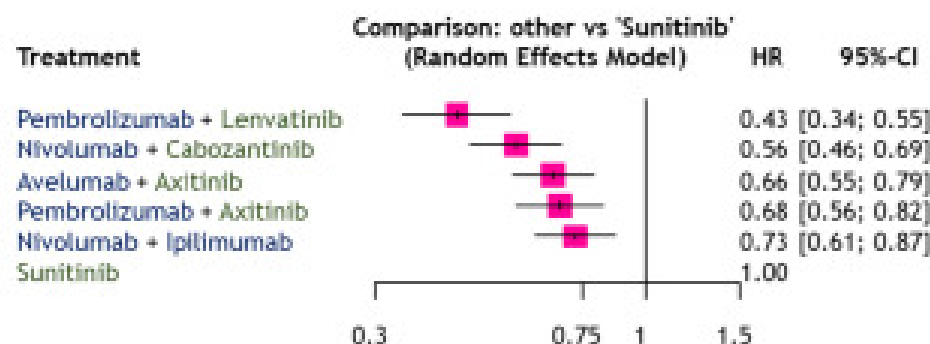
OS



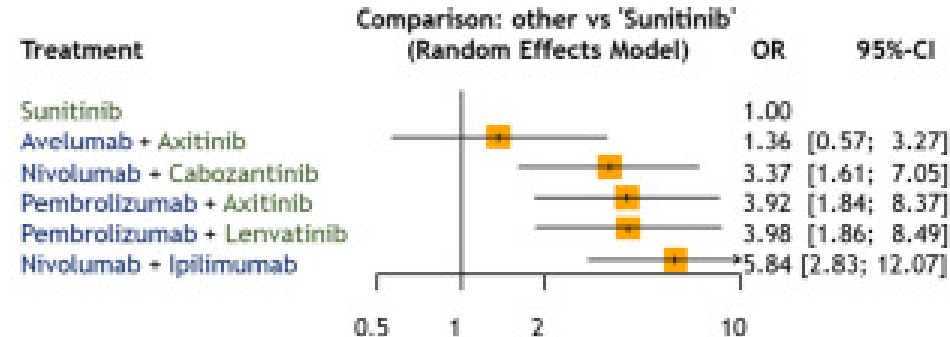
ORR



PFS



CR



Baseline karakteristieken

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

Resultaten alle patiënten

- Na 3 jaar: +10,1% DFS winst
- Na 3 jaar: +7,5% OS winst

