

*Rétrospectives et perspectives en cancérologie urologique - 19/02/2020- Limoges*



RÉGION  
**Nouvelle-Aquitaine**

## LE CANCER DU REIN À CELLULES CLAIRES MÉTASTATIQUE

S. Falkowski  
Oncologue médicale  
Polyclinique de Limoges, site Chénieux



Région  
**LIMOUSIN**



Polyclinique  
de Limoges



1

## OBJECTIFS EN FIN DE PRÉSENTATION

- Connaissances des guidelines de 1<sup>ère</sup> Ligne et 2<sup>ème</sup> Ligne M+
- Paramètres à prendre en compte (ou pas) dans une ligne de ttt

2



Le cancer du rein à cellules claires métastatique

## TRAITEMENTS DE 2<sup>ÈME</sup> LIGNE ET AU-DELÀ

3

### ALGORITHME DE 2<sup>ÈME</sup> LIGNE

- Basé sur les recommandations ESMO 2016

*Groupe de traitement*

1L	Faible/intermédiaire	▶ sunitinib, bevacizumab + IFN, pazopanib	I, A
	Haut Risque	▶ tamsirolimus	II, A
2L	Post-TKIs	▶ cabozantinib, nivolumab Options: axitinib, everolimus, sorafenib	I, A II, B

4

• Reprise dans les recommandations de EAU 2019

Fig. 2 – Guideline recommendations for later-line therapy. IO = immune oncology; TKI = tyrosine kinase inhibitor; OS = overall survival; VEGF = vascular endothelial growth factor; [1] = Oxford level of evidence [14]; [1b] = based on one randomised controlled phase 3 trial; [2b] = subgroup analysis of a randomised controlled phase 3 trial; and [4] = expert opinion. \* No OS benefit proven.

Albiges et al. Eur Urol 2019

5

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### PHASE III METEOR

#### Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

T.K. Choueiri, B. Escudier, T. Powles, P.N. Mainwaring, B.I. Rini, F. Donskov, H. Hammers, T.E. Hutson, J.-L. Lee, K. Peltola, B.J. Roth, G.A. Bjarnason, L. Géczi, B. Keam, P. Maroto, D.Y.C. Heng, M. Schmidinger, P.W. Kantoff, A. Borgman-Hagey, C. Hessel, C. Scheffold, G.M. Schwab, N.M. Tannir, and R.J. Motzer, for the METEOR Investigators\*

**Patients**

- ≥18 ans
- CCR à cellules claires avancé/métastatique
- Maladie mesurable
- ≥1 traitement ciblant VEGFR antérieur et progression ≤6 mois après la dose la plus récente
- PS Karnofsky ≥70
- Fonction d'organes et médullaire adéquate

**Facteurs de stratification**

- Nombre de traitements ciblant VEGFR antérieurs
- Critères du MSKCC

**R**

**cabozantinib 60 mg par voie orale 1x/j**

**évérolimus 10 mg par voie orale 1x/j**

Randomisation 1/1  
 Pas de cross-over autorisé  
 Évaluation tumorale toutes les 8 semaines (RECIST v1.1) pendant 1<sup>ère</sup> année et tous les trois mois par ailleurs  
 Traitement jusqu'à perte du bénéfice clinique ou toxicité intolérable

**Critères d'évaluation**

**Principal**

- PFS\* (analyse radiologique centralisée)

**Secondaires**

- OS
- ORR
- Tolérance

6

# PHASE III CHECKMATE 025

*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812      NOVEMBER 5, 2015      VOL. 373 NO. 19

**Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma**

R.J. Motzer, B. Escudier, D.F. McDermott, S. George, H.J. Hammers, S. Srinivas, S.S. Tykodi, J.A. Sosman, G. Procopio, E.R. Plimack, D. Castellano, T.K. Choueiri, H. Gurney, F. Donskov, P. Bono, J. Wagstaff, T.C. Gauler, T. Ueda, Y. Tomita, F.A. Schutz, C. Kollmannsberger, J. Larkin, A. Ravaud, J.S. Simon, L.-A. Xu, I.M. Waxman, and P. Sharma, for the CheckMate 025 Investigators\*

**RCC AVANCÉ (N=821)**

- Pas plus de 3 traitements antérieurs en statut avancé / métastatique
- 1 à 2 lignes de traitements par anti-angiogéniques antérieurs
- Karnofsky PS ≥1
- Pas de métastase cérébrale
- Pas de traitement antérieur par mTOR

1:1

Randomisation

**NIVOLUMAB**  
(3mg/kg IV toutes les 2 semaines)

↓

**EVEROLIMUS**  
(10mg per os / jour)

**CRITÈRE PRINCIPAL**

- SG

**CRITÈRES SECONDAIRES**

- SSP ; TRO
- Durée de la RO
- SG en fonction du statut PD-L1
- Tolérance
- Progression des symptômes liés à la maladie

7

## COMPARAISONS INDIRECTES

	METEOR	CheckMate 025	AXIS	RECORD-1
TRAITEMENT	Cabozantinib vs Everolimus	Nivolumab vs Everolimus	Axitinib vs Sorafenib	Everolimus vs Placebo
Patients, N	658	821	723	416
Gps Risques,%	45/42/13	35/49/15	28/37/33	29/56/14
Lignes de ttt	2ème ligne (71%) (68%) post-TKI (3%) post-cytokines	2ème ligne (72%)	2ème ligne (100%) (62%) post-TKI (35%) post-cytokines (3%) post-mTOR	2ème ligne (21%)
SSP, mois	<b>7,4 vs 3,9</b>	4,6 vs 4,4	8,3 vs 5,7	4,9 vs 1,87
OS, mois	21,4 vs 16,5	<b>25 vs 19,6</b>	20,1 vs 19,2	14,8 vs 14,4
TRO, %	17 vs 3	25 vs 5	19 vs 9	1.8 vs 0

8



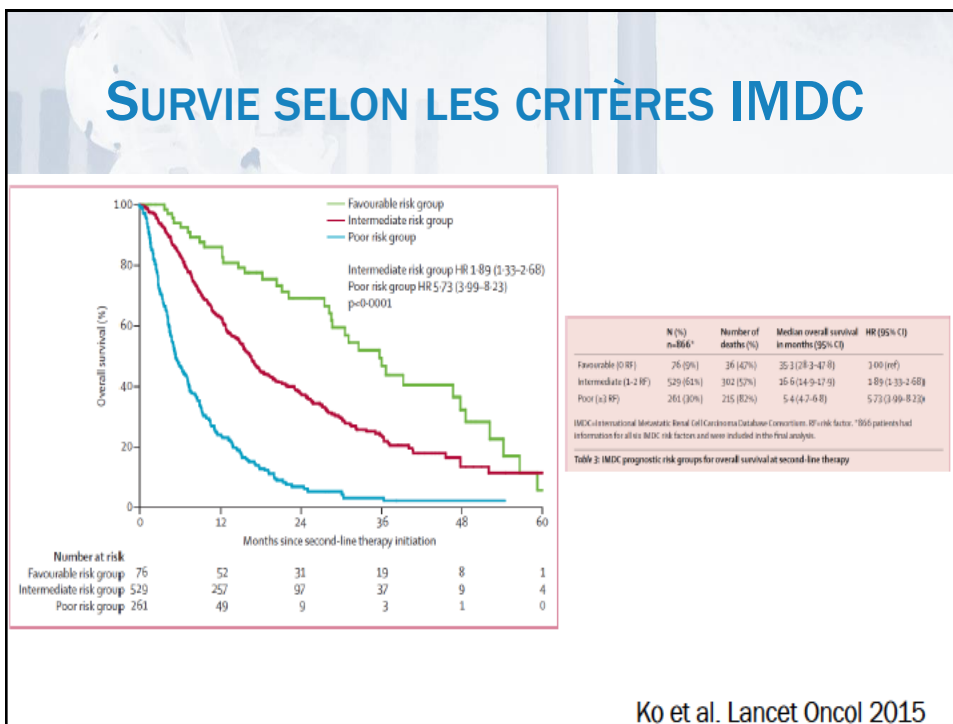
9

## CRITÈRES IMDC

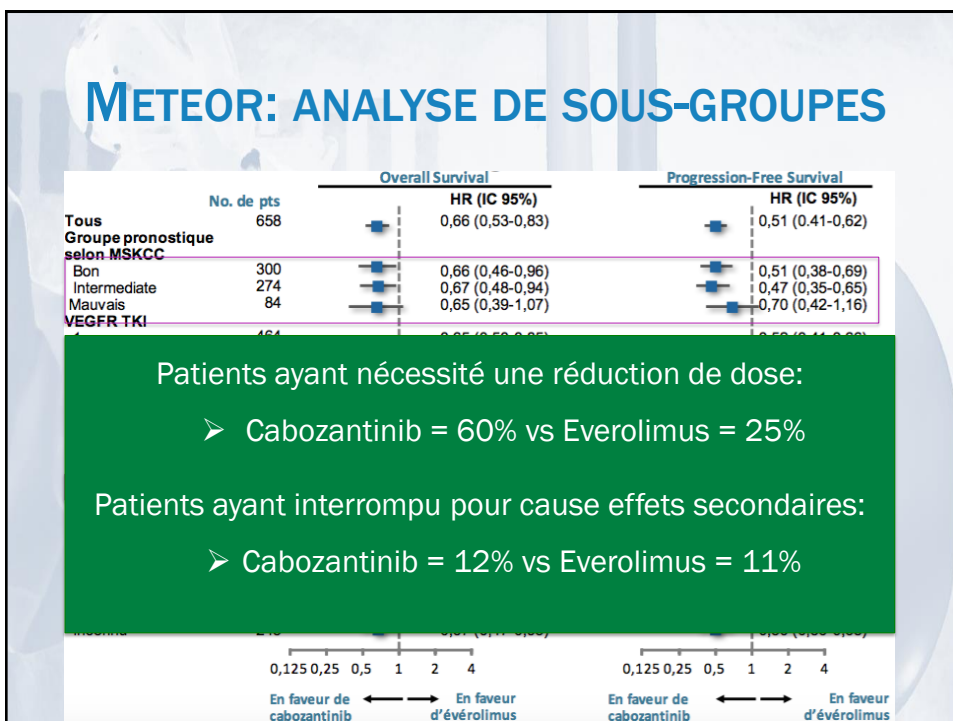
• Criteria developed in the “VEGFR-TKI era”

<1 y from time of diagnosis to systemic therapy	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1
KPS <80%	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1
Hemoglobin < LLN (Normal: 120 g/L or 12 g/dL)	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1
Calcium > ULN (Normal: 8.5-10.2 mg/dL)	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1
Neutrophil > ULN (Normal: 2.0-7.0 x 10 <sup>9</sup> /L)	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1
Platelets > ULN (Normal: 150,000-400,000)	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1
	<b>0 points</b> Favorable prognosis	<b>2 points</b> Intermediate prognosis	<b>3 points</b> Poor prognosis

10

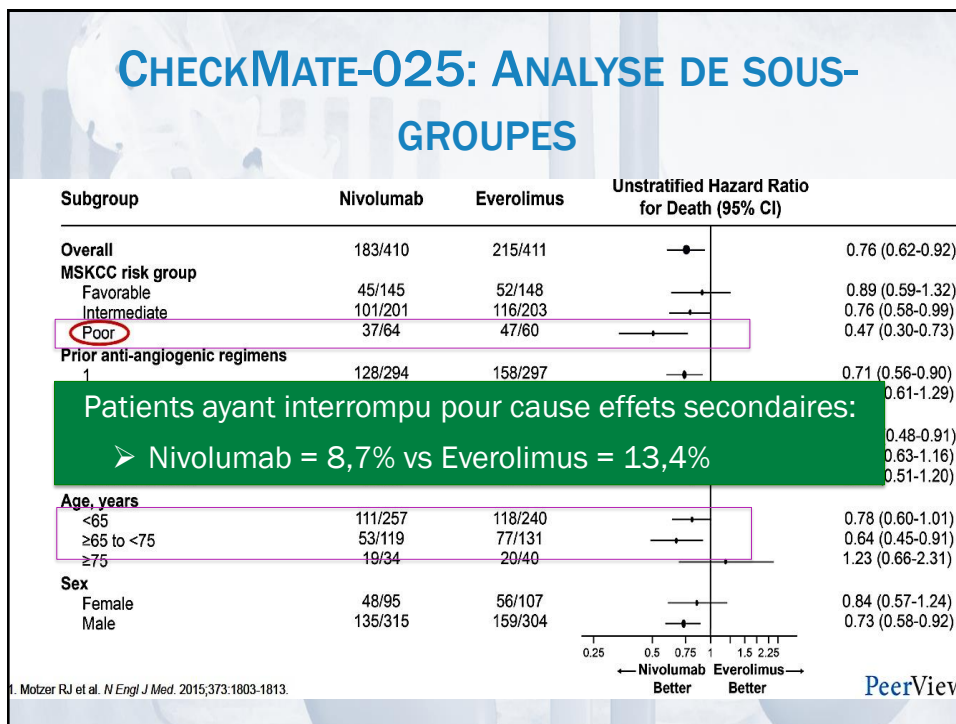


11

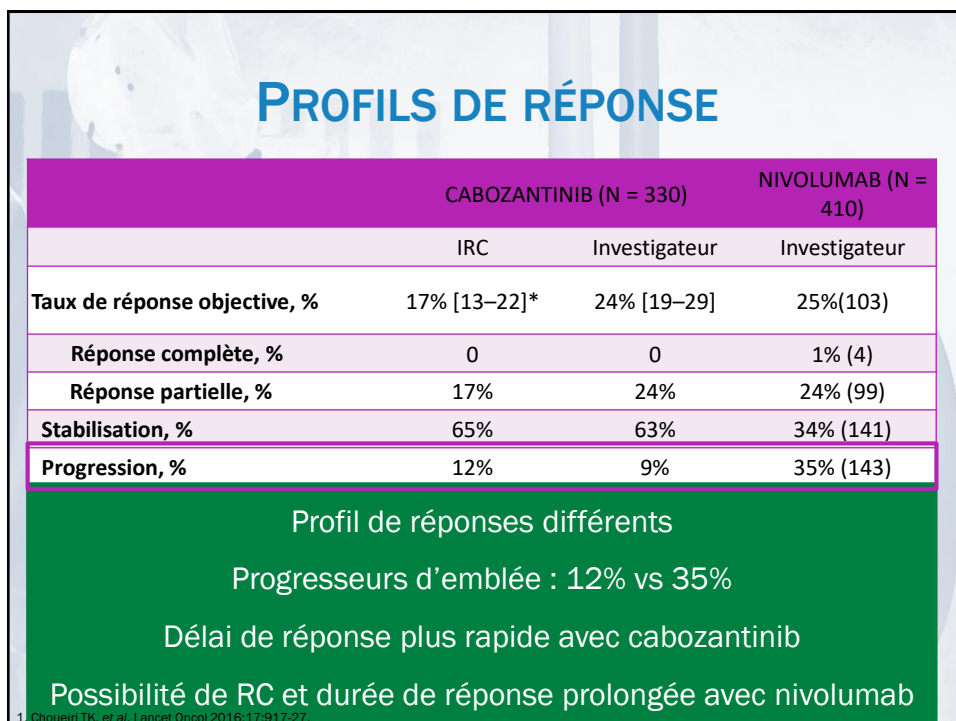


12





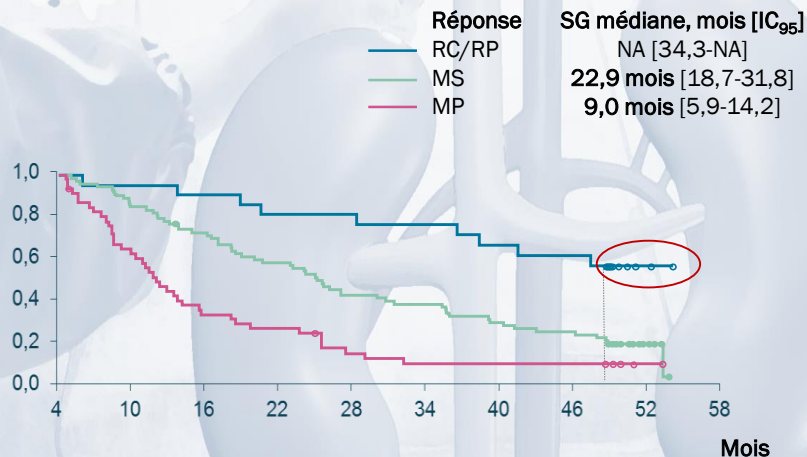
13



14

## NIVOLUMAB: LONGS SURVIVANTS DES PHASES I ET II

- Survie globale en fonction de la réponse thérapeutique



15

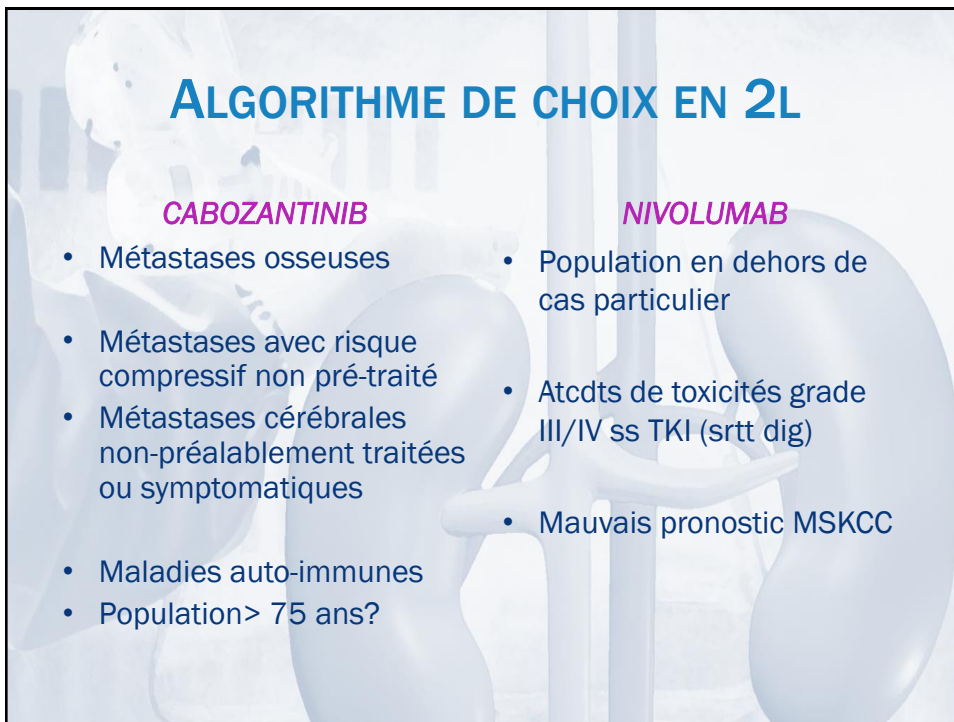
## LES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

- Cohorte de NIVOREN (N=73) dont 39 non pré-ttt
  - Progressions rapides observées chez la moitié de ces patients traités sous nivolumab.
  - Evaluation précoce nécessaire
  - Discussion du traitement local (chirurgie ou thérapie focale) avant instauration du nivolumab

1. Escudier, et al. ASCO 2017; Abstr 4563

16





## ALGORITHME DE CHOIX EN 2L

<b>CABOZANTINIB</b>	<b>NIVOLUMAB</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Métastases osseuses</li><li>• Métastases avec risque compressif non pré-traité</li><li>• Métastases cérébrales non-préalablement traitées ou symptomatiques</li><li>• Maladies auto-immunes</li><li>• Population &gt; 75 ans?</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Population en dehors de cas particulier</li><li>• Atcdts de toxicités grade III/IV ss TKI (srtt dig)</li><li>• Mauvais pronostic MSKCC</li></ul>

17



Le cancer du rein à cellules claires métastatique

## TRAITEMENTS DE 1<sup>ÈRE</sup> LIGNE

18

## LES CRITÈRES IMDC

• Criteria developed in the “VEGFR-TKI era”

<1 y from time of diagnosis to systemic therapy	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1
KPS <80%	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1
Hemoglobin < LLN (Normal: 120 g/L or 12 g/dL)	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1
Calcium > ULN (Normal: 8.5-10.2 mg/dL)	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1
Neutrophil > ULN (Normal: 2.0-7.0 x 10 <sup>9</sup> /L)	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1
Platelets > ULN (Normal: 150,000-400,000)	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1	No 0 Yes +1
	<b>0 points</b> Favorable prognosis Median survival: 43.2 mo	<b>2 points</b> Intermediate prognosis Median survival: 22.5 mo	<b>3 points</b> Poor prognosis Median survival: 7.8 mo

1. <https://www.mdcalc.com>. Accessed May 17, 2018. 2. Heng DY et al. *J Clin Oncol*. 2009;27:5794-5799. PeerView.com

19

## LES RECOMMANDATIONS EAU 2019

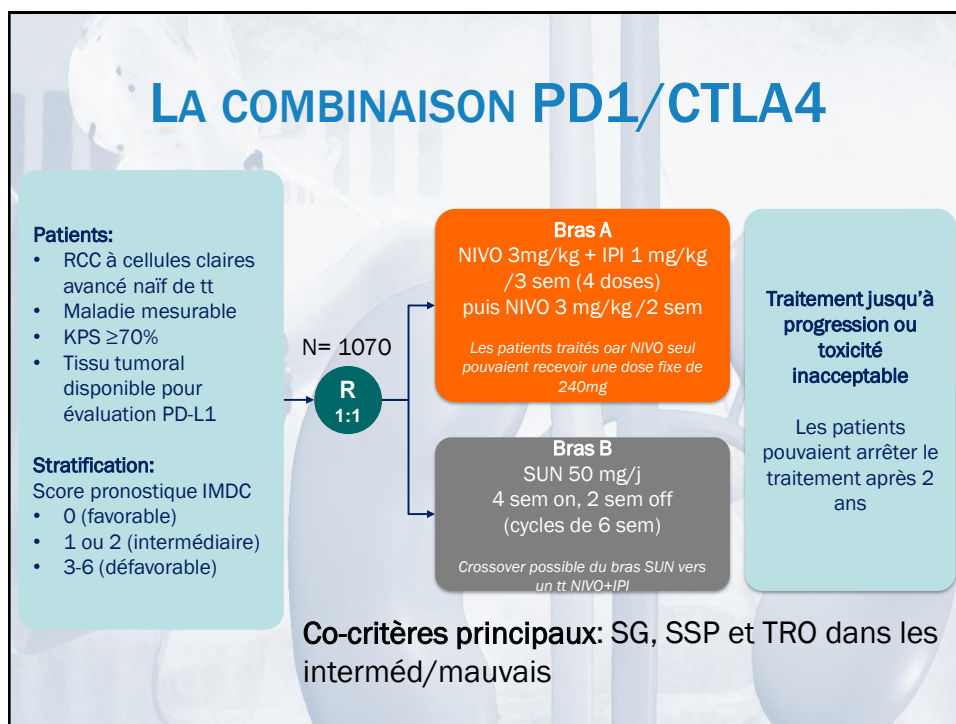
### PREMIERE LIGNE

	Standard of care	Alternative in patients who cannot receive or tolerate immune checkpoint inhibitors
IMDC favourable risk	Pembrolizumab/axitinib [1b]	Sunitinib <sup>a</sup> [1b] Pazopanib <sup>a</sup> [1b]
IMDC intermediate and poor risk	Pembrolizumab/axitinib [1b] Ipilimumab/nivolumab [1b]	Cabozantinib [2a] Sunitinib <sup>a</sup> [1b] Pazopanib <sup>a</sup> [1b]

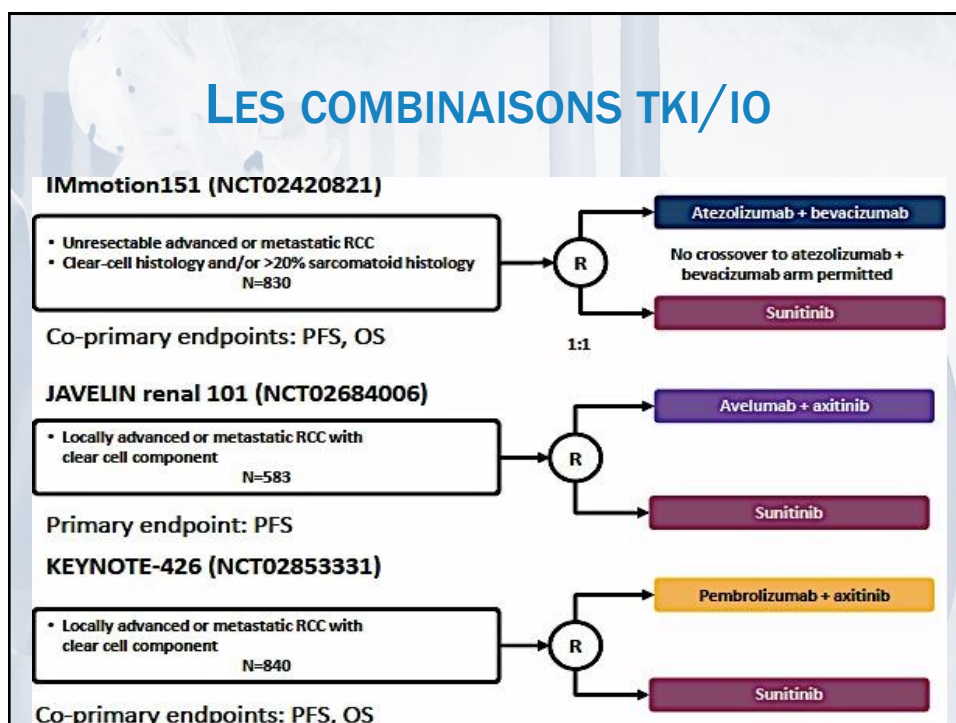
**Fig. 1 – Guideline recommendations for first-line therapy.** IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; OS = overall survival; [ ] = Oxford level of evidence [14]; [1b] = based on one randomised controlled phase 3 trial; [2a] = based on one randomised controlled phase 2 trial; [2b] = subgroup analysis of a randomised controlled phase 3 trial; [4] = expert opinion. <sup>a</sup>No OS benefit proven.

Albiges et al. *Eur Urol* 2019

20



21



22

## « FACE/FACE » DES ESSAIS

	JAVELIN Renal 101		KEYNOTE-426		CHECKMATE-214	
Overall population, N	Axi/Ave 442	Sunitinib 444	Axi/Pembro 432	Sunitinib 429	Nivo/Ipi 550	Sunitinib 546
Median age, years	62	61	62	61	62	62
Male, %	72	78	71.3	74.6	75	72
Prior nephrectomy, %	80	80	82.6	83.4	82	80
ECOG, % 0/1	63/37	63/37	x	x	x	x
IMDC, % Favorable Int/Poor	21 61/16	22 62/16	31.9 55.1/13	30.5 57.3/12.1	23 61/17	23 61/16
MSKCC, % Favorable Int/Poor	22 64/12	23 66/10	x	x	x	x
Geographic region, %						
US	29	30	24.1	24	28	28
Canada/Western EU	29	29	24.5	24.2	37	36
Rest of the world	42	42	51.4	51.7	35	36
PD-L1+	61%		59%		23%	
	IC		CPS		TC	

23

## « FACE/FACE » DES ESSAIS

	JAVELIN Renal 101		KEYNOTE-426		CHECKMATE-214	
Overall population, N	Axi/Ave 442	Sunitinib 444	Axi/Pembro 432	Sunitinib 429	Nivo/Ipi 550	Sunitinib 546
mPFS	13.8 mo	8.4 mo	15.1 mo	11.1 mo	12.4 mo	12.3 mo
HR (95% CI); P-value	HR 0.69 [95% CI 0.56-0.84] P=0.0001		HR 0.69 [95% CI 0.57-0.84] P=0.0001		HR 0.98 [95% CI 0.79-1.23] P=0.8498	
ORR	51.4 %	25.7 %	59.3 %	35.7 %	39 %	32 %
Delta ORR	26%		23.6%		7%	
CR, %	3.4%	1.8%	5.8%	1.9%	11 % (inv)	2 % (inv)
OS at 12 months	86.3%	83%	89.9%	78.3%	mOS NR	mOS 37.9
HR (95% CI) P-value	0.78 [95% CI: 0.554-1.084] P= 0.0679		0.53 [95% CI: 0.38-0.74] P < 0.0001		0.71 [95% CI: 0.59-0.86] P = 0.0003	
Grade 3-5 TRAE	56.7%	55.4%	62.9%	58.1%	/	/
TTT discontinuation due to TRAE, %	4	8	8.2	10.1	22	12
Steroid use, %	11	NA	x	x	35	NA

24

## COMMENTAIRES BRAS SUTENT

- **PFS** : Supérieure dans l'étude KEYNOTE-426 (11,1 mois) vs étude JAVELIN-101 (8,4 mois)
- **ORR** : Supérieur dans l'étude KEYNOTE-426 (35,7 %) vs étude JAVELIN-101 (25,7 %)
  - Cohérent avec le taux de population favorable, plus important dans KEYNOTE-426
- **OS à 12 mois** : inférieure dans l'étude KEYNOTE-426 par rapport à l'étude JAVELIN-101 (78,3 % vs 83 %)
  - Résultat surprenant compte tenu des résultats en PFS et ORR
  - Données non mures (analyse intermédiaire)
  - Maturité des données assez similaire mais bien plus de censures précoces dans l'étude JAVELIN-101 (46 %) vs KEYNOTE-426 (30 %)

25

Le futur algorithme de la 1<sup>ère</sup> Ligne

## QUELS SERONT LES CRITÈRES DE CHOIX?

(EN DEHORS DU CRITÈRE REMBOURSEMENT)

=> NOS OUTILS D'AUJOUR'HUI

26

## QUELLE DEVRAIT ÊTRE LA MEILLEURE FAÇON DE TRAITER NOS PATIENTS?

- Maintenir la QdV et prolonger la survie (voir guérir)
  - **Seulement ttt les patients qui en ont besoin**
    - Ne pas ttt si maladie peu évolutive et faible charge tumorale
    - Retarder la mise en ttt n'est pas préjudiciable pour ces patients
    - Surveillance active est une réelle option!!!
  - Ne pas ttt tout le temps
    - La pause thérapeutique est faisable et ne nuit pas dans des situations sélectionnées

27

## QUELLE DEVRAIT ÊTRE LA MEILLEURE FAÇON DE TRAITER NOS PATIENTS?

- Si ttt, utiliser le + actif:
- **Survie globale:**
  - Comparaison au sunitinib, aucun au nivo+ipi donc par comparaison croisée
  - Un différentiel de SG + important ou un profil de tolérance différent/activité?
- **SSP:**
  - Gain SSP sans gain en SG, quels sont les facteurs confondants? Quel impact dans le choix du traitement?
- **TRO:**
  - Pertinent+++ pour le patient symptomatique ET pour le patient en RC
- **Tolérance:**
  - Durée d'exposition+++
  - 1<sup>er</sup> ttt et entrée dans la maladie M+ du patient avec pb d'observance du PO

28



## EN RÉSUMÉ...

	Nivo+Ipi	Atézo+ Béva	Avé + Axitinib	Pembro + Axitinib
	Intermed/ défavo	PDL-1+ ITT	PDL-1+ ITT	ITT
<b>SG</b>	✦	Non mature ✦	Non mature ✦	Non mature ✦
<b>SPP</b>	✦	✦	✦	✦
<b>TRO</b>	✦			
<b>Tolérance</b>				

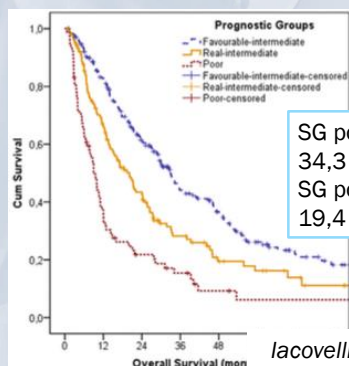
✦ Critère principal de jugement

D'après L. Albigès, ESMO 2018

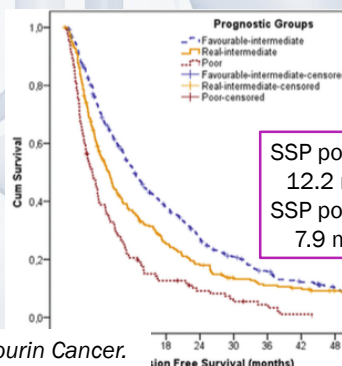
29

## LES GROUPES PRONOSTIQUES?

- Groupes réalisés dans l'ère des VEGFR-TKI
- Problématique de l'hétérogénéité du groupe des intermédiaires



SG pour 1 =  
34,3 mois  
 SG pour 2 =  
19,4 mois



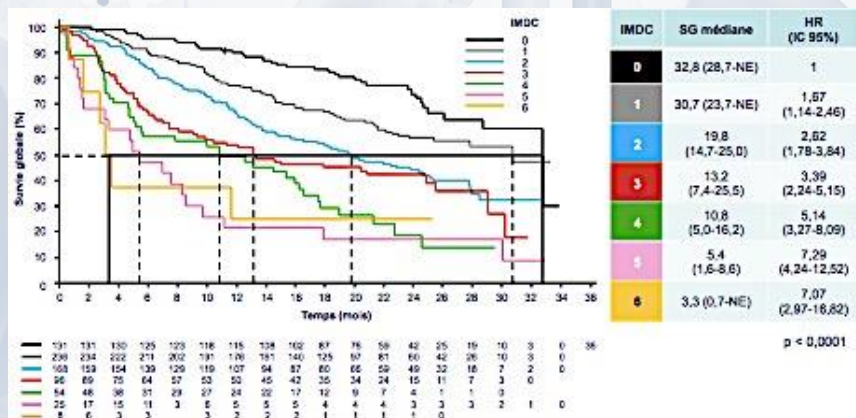
SSP pour 1 =  
12.2 mois  
 SSP pour 2 =  
7.9 mois

Iacovelli R., Clin Genitourin Cancer.

30

## LES GROUPES PRONOSTIQUES?

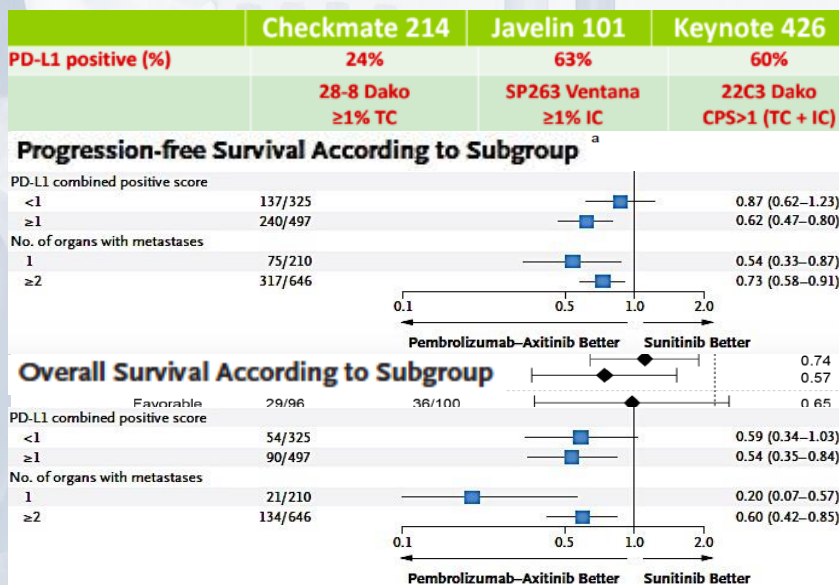
- Données confirmées dans NIVOREN



Albiges L et al; ASCO GU 2019. Abst 542

31

## LE BIOMARQUEUR PD-L1?



32

Le futur algorithme de la 1<sup>ère</sup> Ligne

## QUELS SERONT LES CRITÈRES DE CHOIX?

(EN DEHORS DU CRITÈRE REMBOURSEMENT)

=> NOS OUTILS DE DEMAIN

33

## SIGNATURES MOLÉCULAIRES

Biomarker studies presented at ESMO 2018<sup>1,2</sup> or published earlier confirm that the current approach is quite reasonable and may answer the question CPI or TA+CPI

IMDC/Histology	Gene signature	Treatment?
Favorable risk	More often Ang <sup>high</sup> than interm/poor More often cc-rcc2 molecular subtype If Ang <sup>low</sup>	Good outcome TKI  Poor outcome TKI
Intermediate/poor	More often Ang <sup>low</sup> than fav More often cc-rcc 1 and 4 molecular subtype More often T <sub>eff</sub> <sup>high</sup> than fav	CPI based tx better
Sarcomatoid features	More often Ang <sup>low</sup> More often T <sub>eff</sub> <sup>high</sup> than non-sarcomat	CPI based treatment better

MUNICH 2018 ESMO congress

1. Rini BI et al, LBA 31, ESMO 2018, 2. Beuselinck B et al, 869 PD ESMO 2018

34

## IMMUNOGÉNICITÉ INDIVIDUELLE

- Microbiote

Deleterious microbiota		Favorable microbiota
<b>Diversity</b> Low		High
Antibiotics-related dysbiosis: Probably associated with decreased diversity		
<b>Cancer</b>	<b>Mechanism</b>	<b>Mechanism</b>
NSCLC RCC	Unknown	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akkermansia muciniphila</li> <li>- Alistipes indistinctus</li> <li>- Ruminococcus spp</li> </ul>
Melanoma	↓ intratumor CD8+	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Collinsella aerofaciens</li> <li>- Bifidobacterium longum</li> <li>- Faecalibacterium</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor: ↑ CD4<sup>+</sup>CCR9<sup>+</sup>, ↓ T<sub>REG</sub></li> <li>• Peripheral Blood ↑ INFγ production of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup></li> <li>• Tumor ↑ CD8<sup>+</sup></li> <li>• Peripheral Blood ↑ INFγ, ↑ CD8<sup>+</sup>, ↓ T<sub>REG</sub></li> </ul>

Deleterious microbiota

Fecal microbiota transplantation

Dietary intervention

Probiotics: Akkermansia muciniphila

Prebiotics

Co-medication

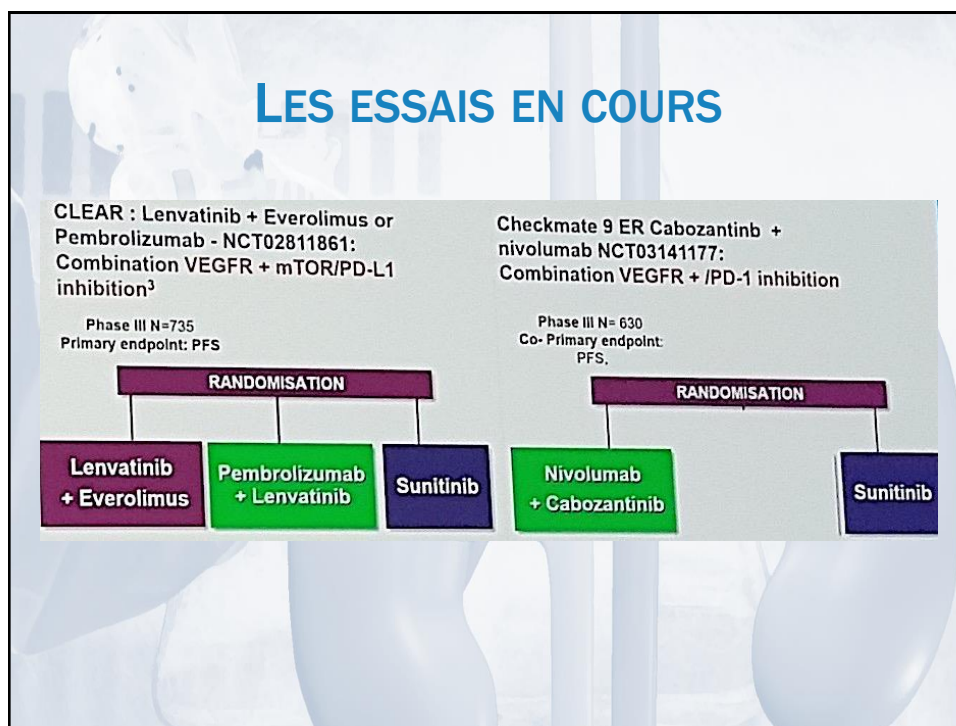
*Elkrief et al., Gut Microbes. 2018*  
*Zitvogel et al., Sciences. 2018*

35

## POLYMORPHISMES PK/PD DES TKI

- Polymorphismes des enzymes du métabolisme type CYP3A4
- Polymorphismes des transporteurs d'efflux et d'influx
- Polymorphismes des récepteurs cibles

36



37

## EN RÉSUMÉ SUR LA 1<sup>ÈRE</sup> LIGNE

- Les TKI+IO permettent d'améliorer la SSP et la SG (non matures mais HR significatifs)
- Aucune comparaison directe ne pourra se faire entre Nivo+Ipi et les association TKI+IO
- Importance de sélectionner les patients autres que IMDC
- Emergence de signatures génétiques permettant d'isoler des ss-gpes répondeurs/non répondeurs
- Essais de 1L en cours : autres standards?
- Quels essais de 2<sup>nd</sup> ligne post combinaison?

38



## CONCLUSION GÉNÉRALE

- Penser à la chirurgie et ttt locaux à n'importe quel stade de la maladie
- Pour la 1<sup>ère</sup> Ligne:
  - La surveillance PEUT ETRE un ttt inoffensif
  - Bon IMDC = Axi+pembro = Standard
  - Ds Inter/mauvais IMDC:
    - RC? Si oui, IO-IO
    - Rech expression PD1?
  - Mauvais pronostic et contingent sarcomatoïde : IO-IO

39

## CONCLUSION GÉNÉRALE

- Pour la 2<sup>ème</sup> Ligne
  - Ne pas changer trop vite !!! (srtt si pas symptome)
  - Prendre en considération la 1L
    - Réponse/Durée/ Tolérance/ Progression

40