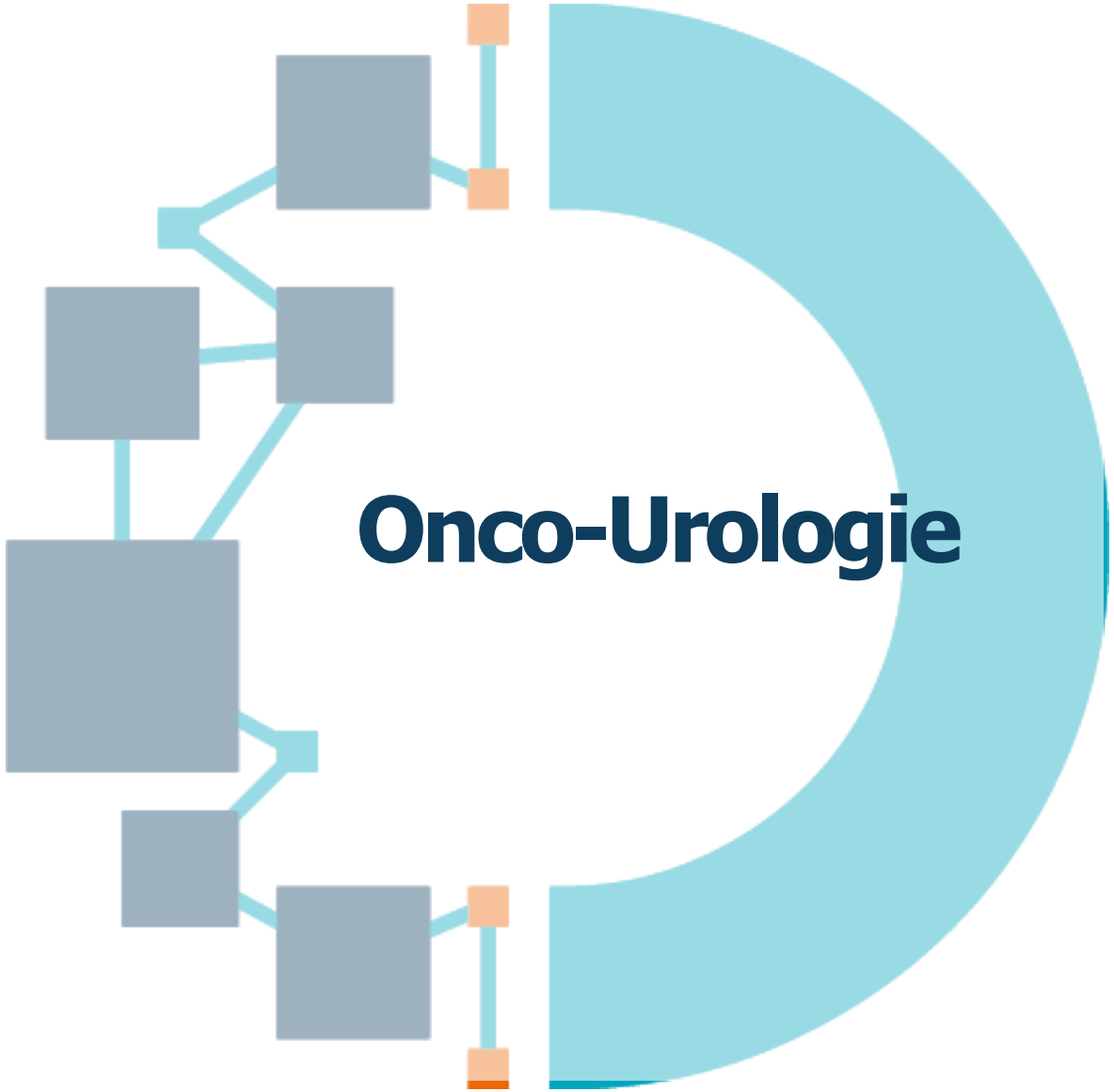
ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ONCO NOUVELLE-AQUITAINE Réseau Régional de Cancérologie

BRIO BORDEAUX | Recherche Intégrée Oncologie



Onco-Urologie

Mardi 18 Octobre 2022

Dr Marine Gross-Goupil

CHU Bordeaux

Rétrospective Post Congrès 2022

Liens d’intérêts

Astellas, Astra Zeneca, BMS, ESAI, IPSEN, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche,Sanofi

- Carcinome Rénal à cellules claires
  - Traitement Adjuvant
  - 1ère ligne métastatique

Carcinome Rénal à cellules claires

Traitement Adjuvant

- Keynote-564 – Pembrolizumab
- ESMO 2022 :
  - IMmotion 010
  - Checkmate-914
  - Prosper

KEYNOTE-564 : Pembrolizumab en adjuvant post-néphrectomie

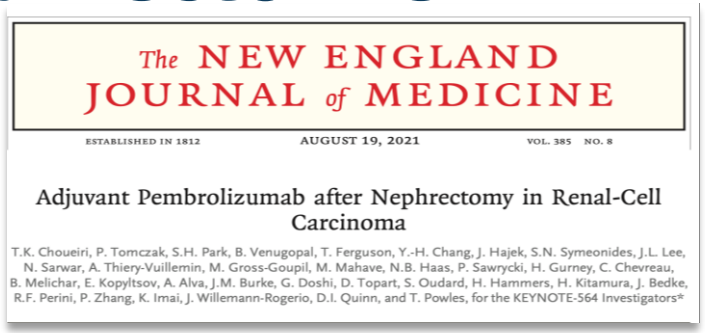


Schéma de l'étude

RCCcc à risque :
- Intermédiaire/élevé : pT2, grade 4 ou sarcomatoïde, N0, M0; pT3, tout grade, N0, M0
- Risque élevé : pT4, tout grade, N0, M0; tout pT, tout grade, N+, M0
- M1 sans évidence de la maladie (NED) après chirurgie

Chirurgie ≤12 semaines avant la randomisation

ECOG PS 0 ou1

N = 496

Pembrolizumab
200 mg/3 semaines
Pendant ~1 an[b]

R

1:1

N = 498

Placebo
/3 semaines
pendant ~1 an[b]

Objectif principal :
- Survie Sans Maladie* évaluée par l'investigateur

Objectif secondaire :
- SG

Autres critères secondaires :
- Tolérance

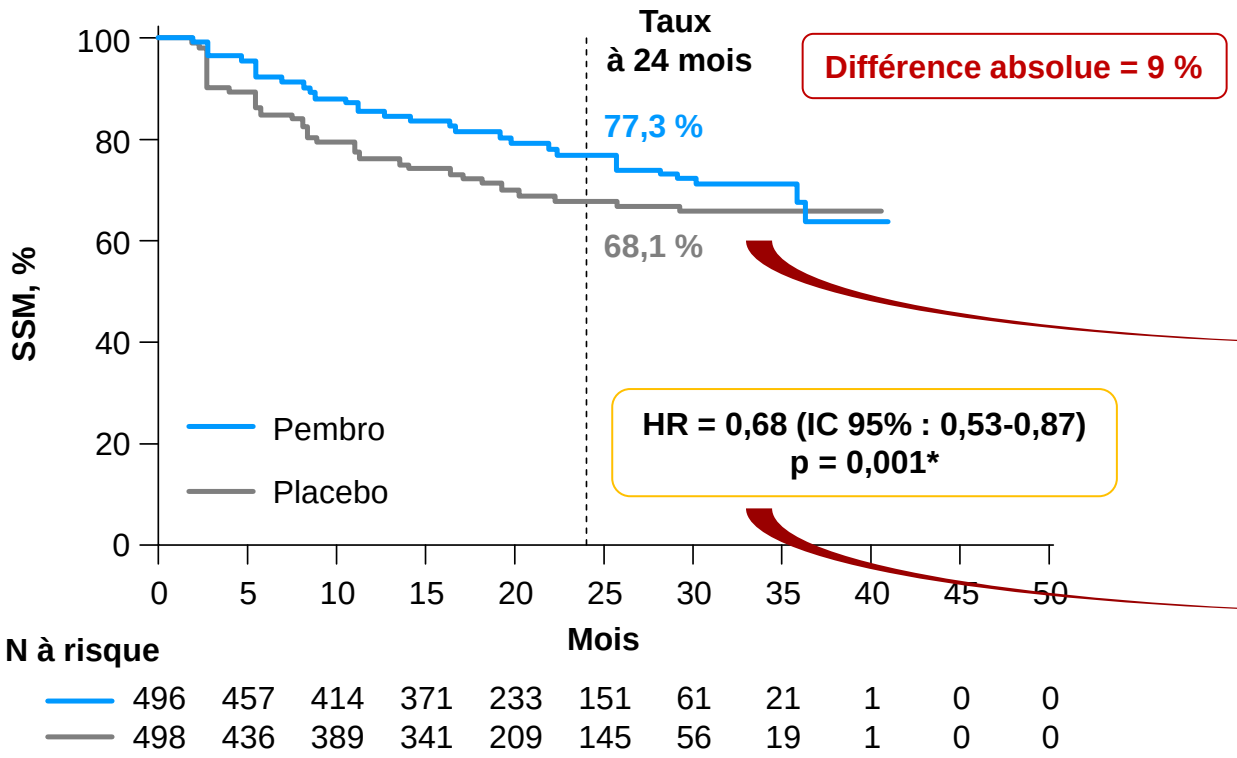
**SSM : survie sans maaldie*

Suivi médian : 30,1 (20,8–47,5) mois

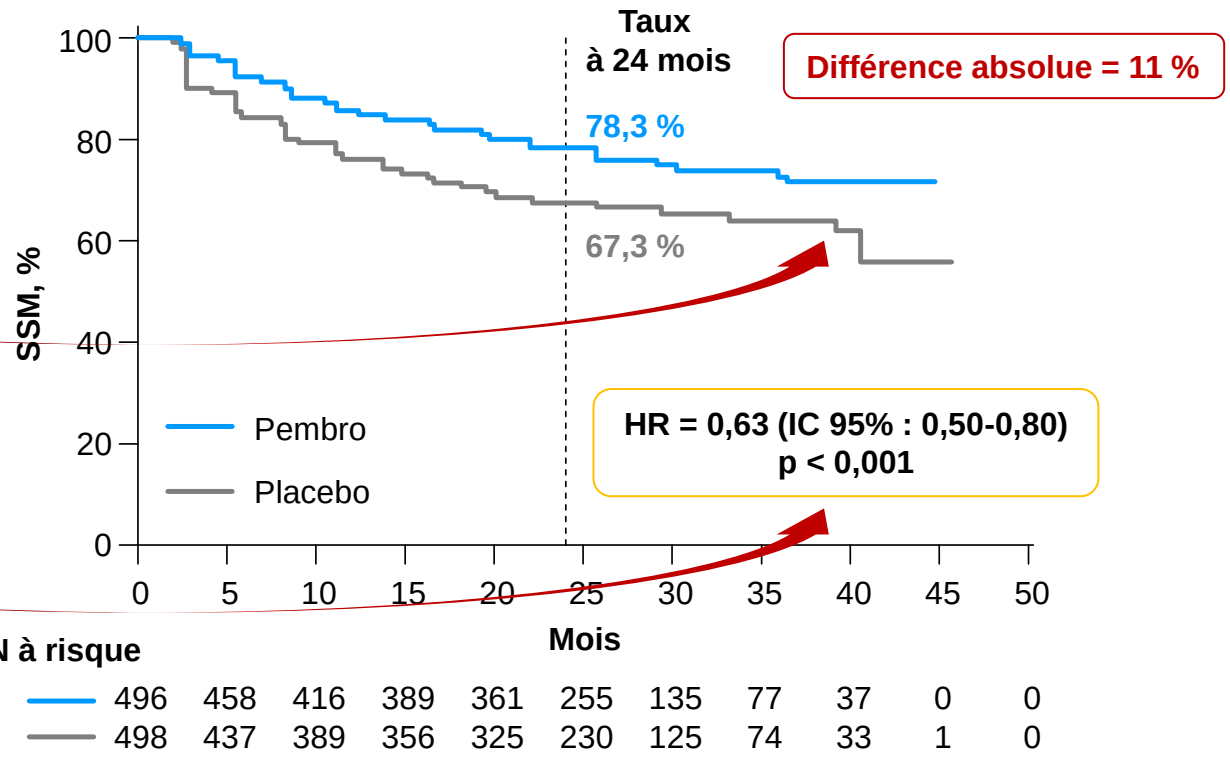
ASCO GU 2022 - D'après Choueiri TK et al; abst 290

KEYNOTE-564
Données actualisées de survie sans maladie (SSM)

Première analyse (déc. 2020): suivi de 24,1 mois



Analyse actualisée (juin 2021) : suivi de 30,1 mois

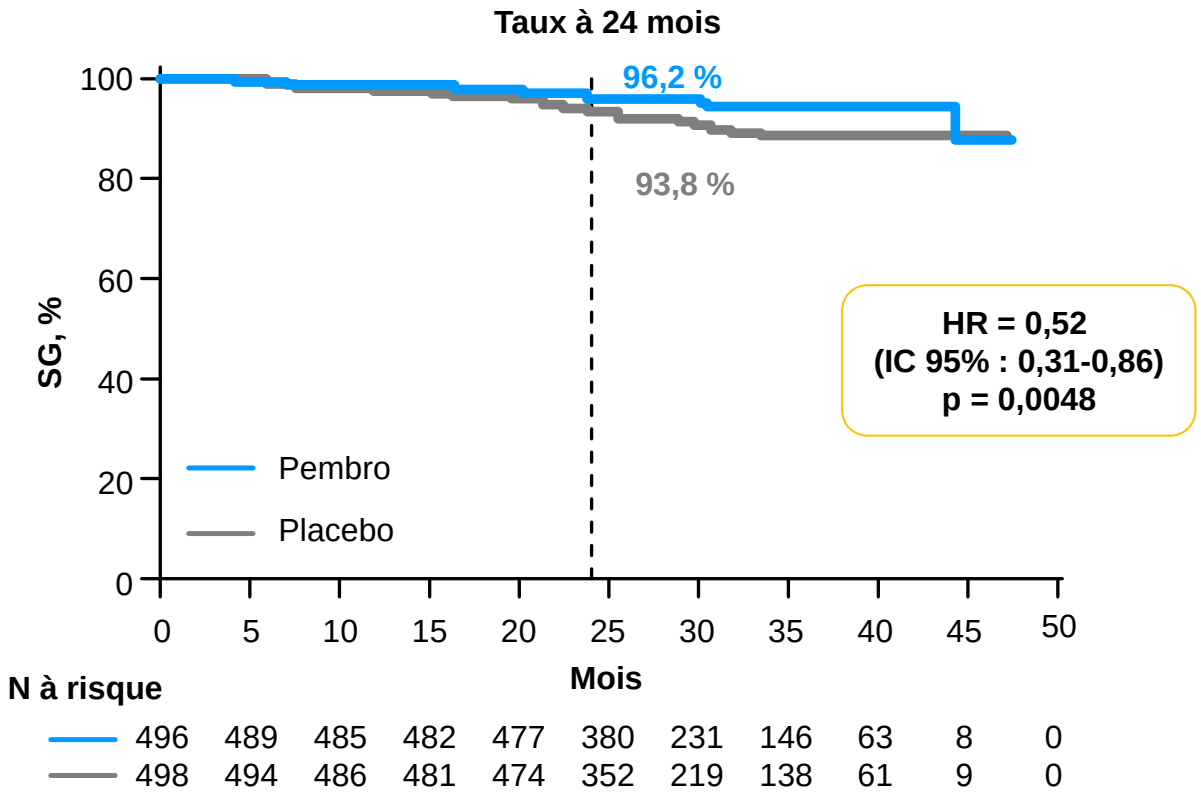


Population ITT

ASCO GU 2022 - D'après Geynisman DM; abstract oral session C; discussion

KEYNOTE-564 : données actualisées sur la SG

Suivi médian : 30,1 mois



	Evènements	Médiane, mois (IC 95%)
Pembro	23	NA (NA–NA)
Placebo	43	NA (NA–NA)

Avec 6 mois de recul supplémentaire

(analyse à la demande des autorités de santé) **:**

- **Données de SG toujours non matures**
- **Peu d'événements supplémentaires**

ASCO GU 2022 - D'après Choueiri TK, et al. abst 290

IMmotion010 : atezolizumab vs placébo en adjuvant

Phase III

Cancer du Rein à cellules claires; Post néphrectomie
pT2 grade4 ou sarcomatoïde; pT3aGr3/4; pT3b-pT4, N+, tous grades
M1 réséquée (synchrone / métachrone)
Sarcomatoïde O/N

N =390 → Atezolizumab 1200mg / 3 semaines IV, 14 cycles

N =388 → Placébo / 3 semaines IV, 14 cycles

Obj I : Survie sans maladie (Inv)
Obj II : SG, toxicité, PRO
Survie sans maladie IRF et ICC 1/2/3

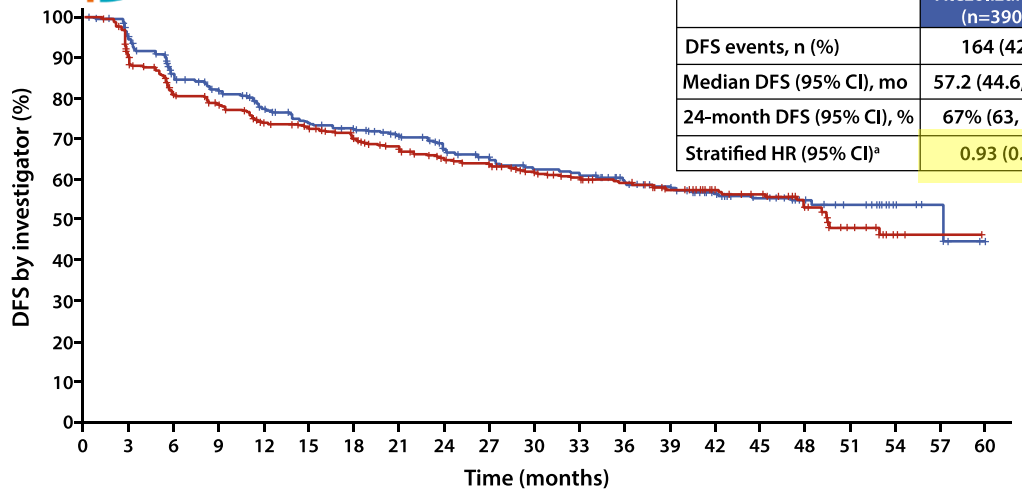
Suivi médian 44,7 mois

	Atezolizumab	Placébo
Predominant histology, n (%)		
Clear cell	364 (93.3)	356 (91.8)
Papillary	6 (1.5)	11 (2.8)
Chromophobe	3 (0.8)	5 (1.3)
Other	17 (4.4)	16 (4.1)
Component of sarcomatoid, n (%)	37 (9.5)	67 (17.3)
Pathological disease stage, n (%)		
T2/T3a	252 (64.6)	248 (63.9)
T3b/c/T4/N+	82 (21.0)	88 (22.7)
M1 NED	56 (14.4)	52 (13.4)
Synchronous metastasis resected	11 (2.8)	13 (3.4)
Metachronous metastasis resected	45 (11.5)	39 (10.1)

Bex A et al. LBA66, ESMO 2022

IMmotion010 : atezolizumab vs placébo en adjuvant

Survie sans progression

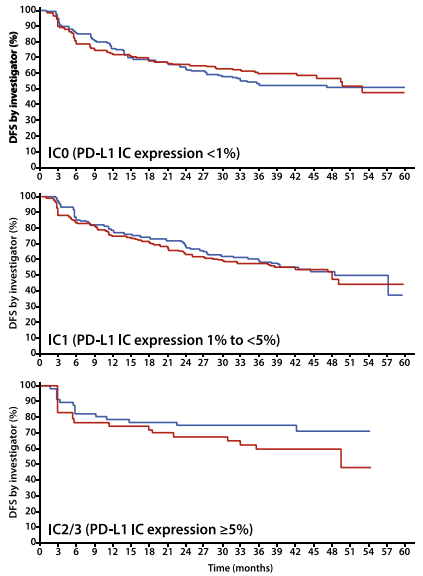


	Atezolizumab (n=390)	Placebo (n=388)
DFS events, n (%)	164 (42)	168 (43)
Median DFS (95% CI), mo	57.2 (44.6, NE)	49.5 (47.4, NE)
24-month DFS (95% CI), %	67% (63, 72)	65% (60, 70)
Stratified HR (95% CI)[a]	0.93 (0.75, 1.15); P=0.4950[b]	

Number at risk

Atezolizumab	390	360	322	306	288	272	265	257	244	234	222	218	194	171	124	100	75	48	22	6	1
Placebo	388	343	305	294	275	268	254	243	232	226	216	209	187	161	121	91	56	33	15	3	NE

Survie sans progression selon PD-L1

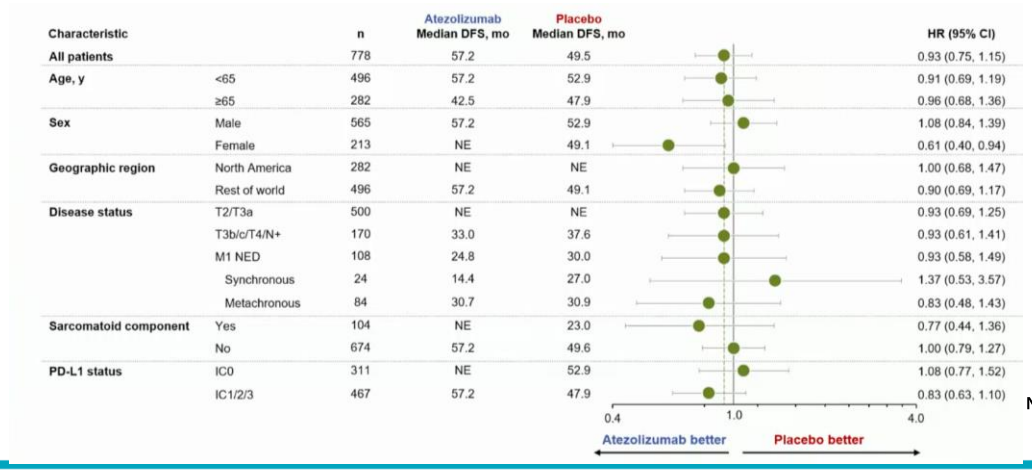


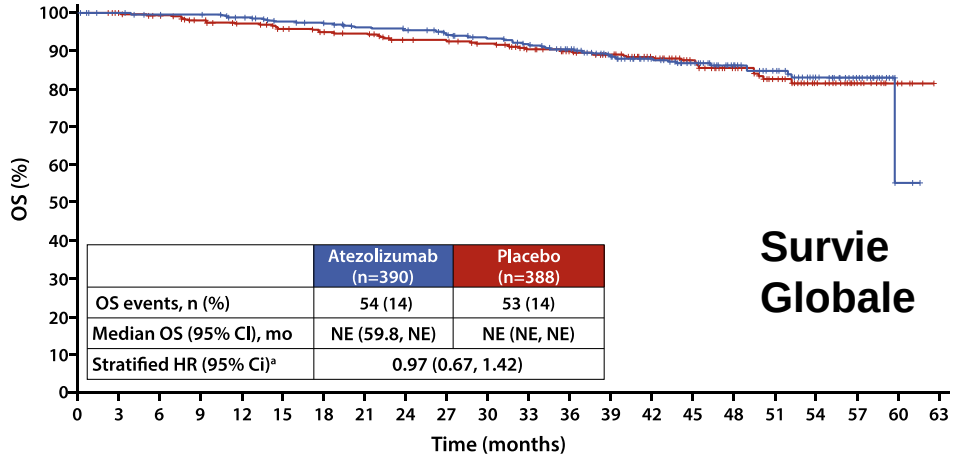
	Atezolizumab (n=158)	Placebo (n=153)
DFS events, n (%)	71 (44.9)	63 (41.2)
Median DFS (95% CI), mo	NE (31.7, NE)	52.9 (45.4, NE)
Stratified HR (95% CI)[a]	1.09 (0.77, 1.53)	

	Atezolizumab (n=176)	Placebo (n=188)
DFS events, n (%)	78 (44.3)	86 (45.7)
Median DFS (95% CI), mo	48.4 (39.1, NE)	47.9 (36.5, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.92 (0.68, 1.25)	

	Atezolizumab (n=56)	Placebo (n=47)
DFS events, n (%)	15 (26.8)	19 (40.4)
Median DFS (95% CI), mo	NE (NE, NE)	49.5 (33.1, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.57 (0.29, 1.15)	

Survie sans maladie
analyse en sous groupes





	Atezolizumab (n=390)	Placebo (n=388)
OS events, n (%)	54 (14)	53 (14)
Median OS (95% CI), mo	NE (59.8, NE)	NE (NE, NE)
Stratified HR (95% CI)[a]	0.97 (0.67, 1.42)	

Survie Globale

Number at risk

Atezolizumab	390	383	379	378	371	365	363	357	355	347	341	336	326	300	250	196	144	103	58	28	2	NE
Placebo	388	379	372	363	355	349	343	340	331	330	325	314	304	287	226	181	138	92	49	20	6	NE

Bex A et al. LBA66, ESMO 2022

CheckMate 914 : nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) vs placebo en adjuvant

Phase III

Cancer du Rein à cellules claires prédominantes
Post néphrectomie,
pT2a, G3 or G4, N0 M0;
pT2b, G any, N0 M0 pT3, G any, N0 M0;
pT4, G any, N0 M0
pT any, G any, N1 M0

1:1

N = 405 → **Nivolumab + Ipilimumab**
NIVO 240 mg IV / 2 SEM (× 12 doses)
+ **IPI** 1 mg/kg IV / 6 SEM (× 4 doses)

N =411 → **Placebo** IV / 2 SEM (× 12 doses)
+ **Placebo** IV / 6 SEM (× 4 doses)

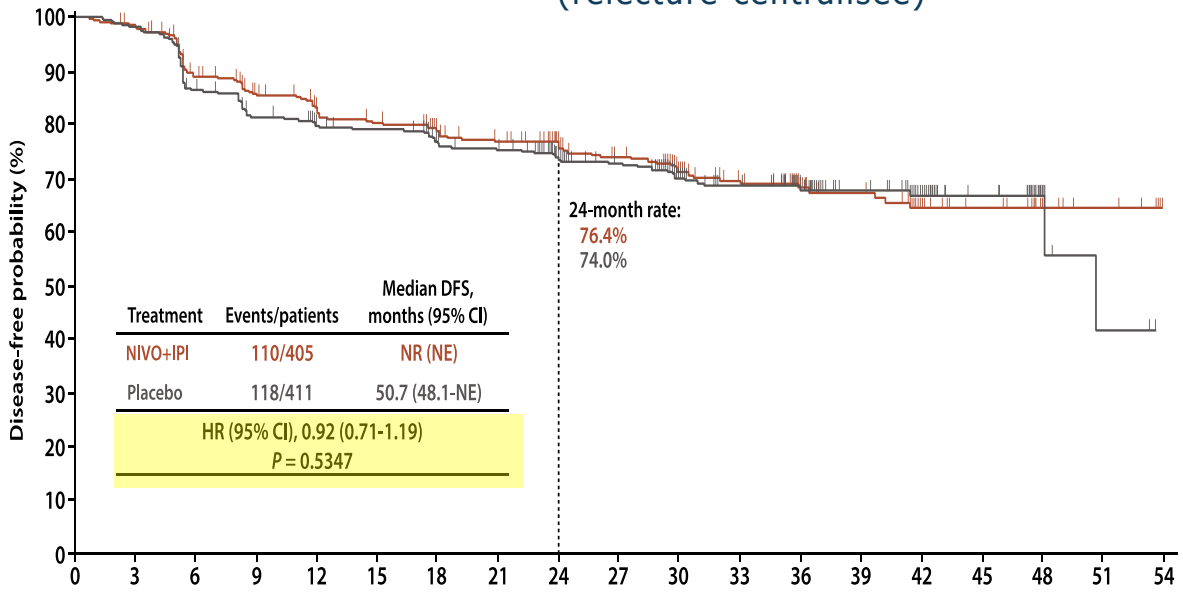
FollowUp médian: 37 mois (15,4-58,0)
Randomisation entre 4 et 12 semaines / chirurgie

Obj I : Survie sans maladie (BIRC)
Obj II : SG, toxicité

Motzer RJ et al, LBA 4, ESMO 2022

CheckMate 914 : Obj I : Survie sans maladie

SSM
(relecture centralisée)

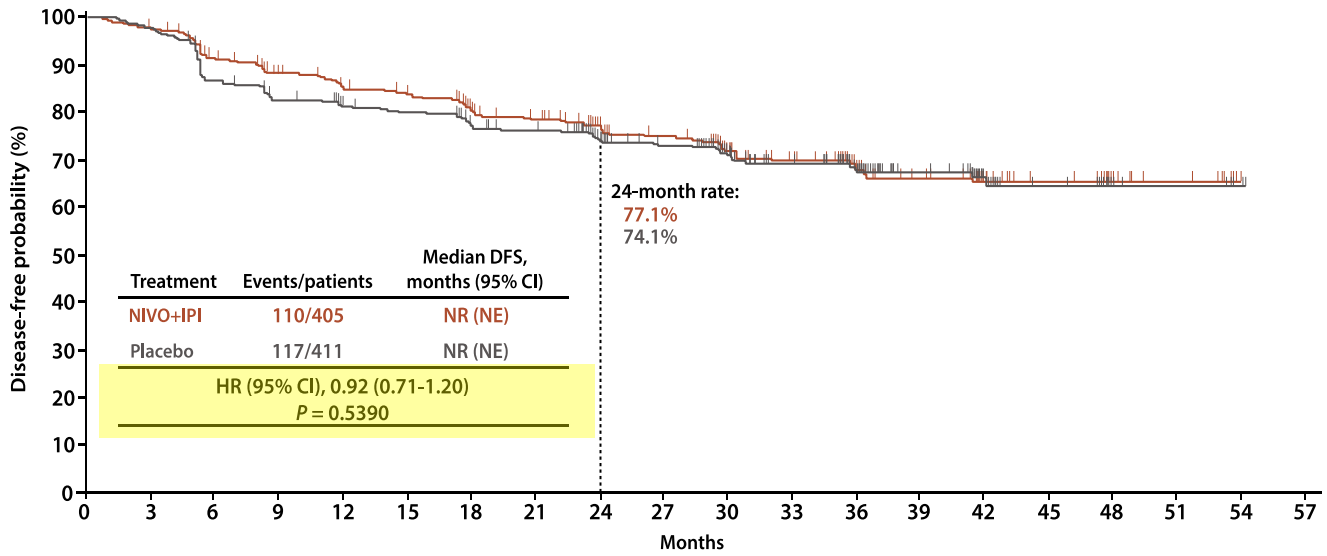


No. at risk

NIVO+IPI	405	378	337	316	299	289	270	259	224	203	150	125	89	73	42	34	13	9
Placebo	411	391	340	315	299	293	275	268	227	205	155	128	90	66	38	25	8	3

Median (range) follow-up, 37.0 (15.4-58.0) months.
As the DFS endpoint was not met, no formal analysis of OS was performed (in total, there were 33 deaths in the NIVO+IPI arm and 28 deaths in the placebo arm).
NE, not estimable; NR, not reached.

SSM
(investigateurs)



No. at risk

0NIVO+IPI	405	377	348	328	314	307	285	273	235	217	161	135	97	76	46	37	17	12	0	0
0 Placebo	411	390	342	323	310	303	282	275	235	216	169	137	96	69	39	26	9	6	2	0

Median (range) follow-up, 37.0 (15.4-58.0) months.

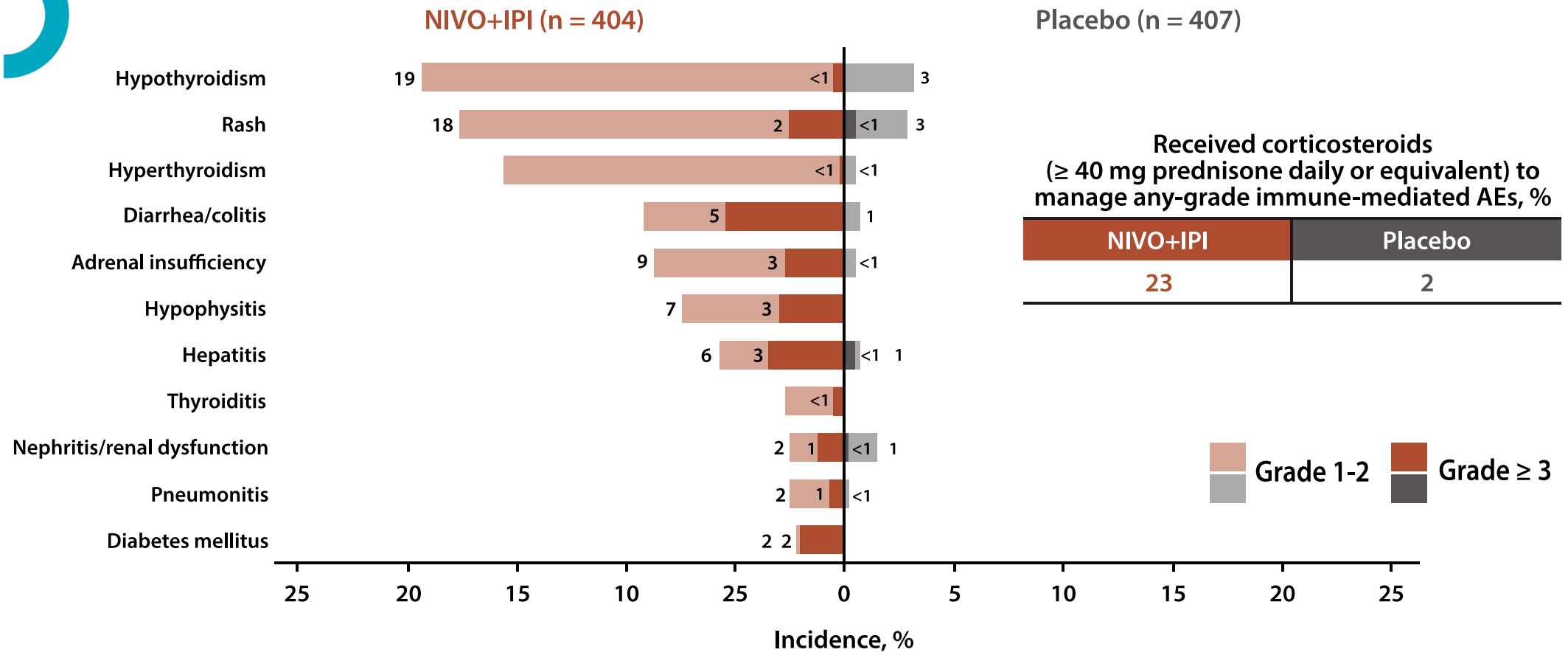
Motzer RJ et al, LBA 4, ESMO 2022

CheckMate 914

	NIVO+IPI (n = 404)	Placebo (n = 407)
Durée médiane de traitement (mois) Q1, Q3	**5.1 (<0.1-8.3)** 2.8, 5.3	**5.1 (<0.1-8.1)** 5.1, 5.3
Nombre médian doses reçues	**NIVO: 12 (1-12) / IPI: 4 (1-4)**	**12 (1-12) /4 (1-4)**
Complétude 12cycles N/4cy I , %	**57**	**89**
Arrêt traitement % / Arrêt pour toxicité %	**43 /** 33	**11 /** 1
Effets II reliés au traitement, % Grade ≥ 3 Ayant contribué à interruption	**89** 28 29	**57** 2 1
Décès en lien avec le traitement , %	1	0

Motzer RJ et al, LBA 4, ESMO 2022

CheckMate 914



Received corticosteroids (≥ 40 mg prednisone daily or equivalent) to manage any-grade immune-mediated AEs, %

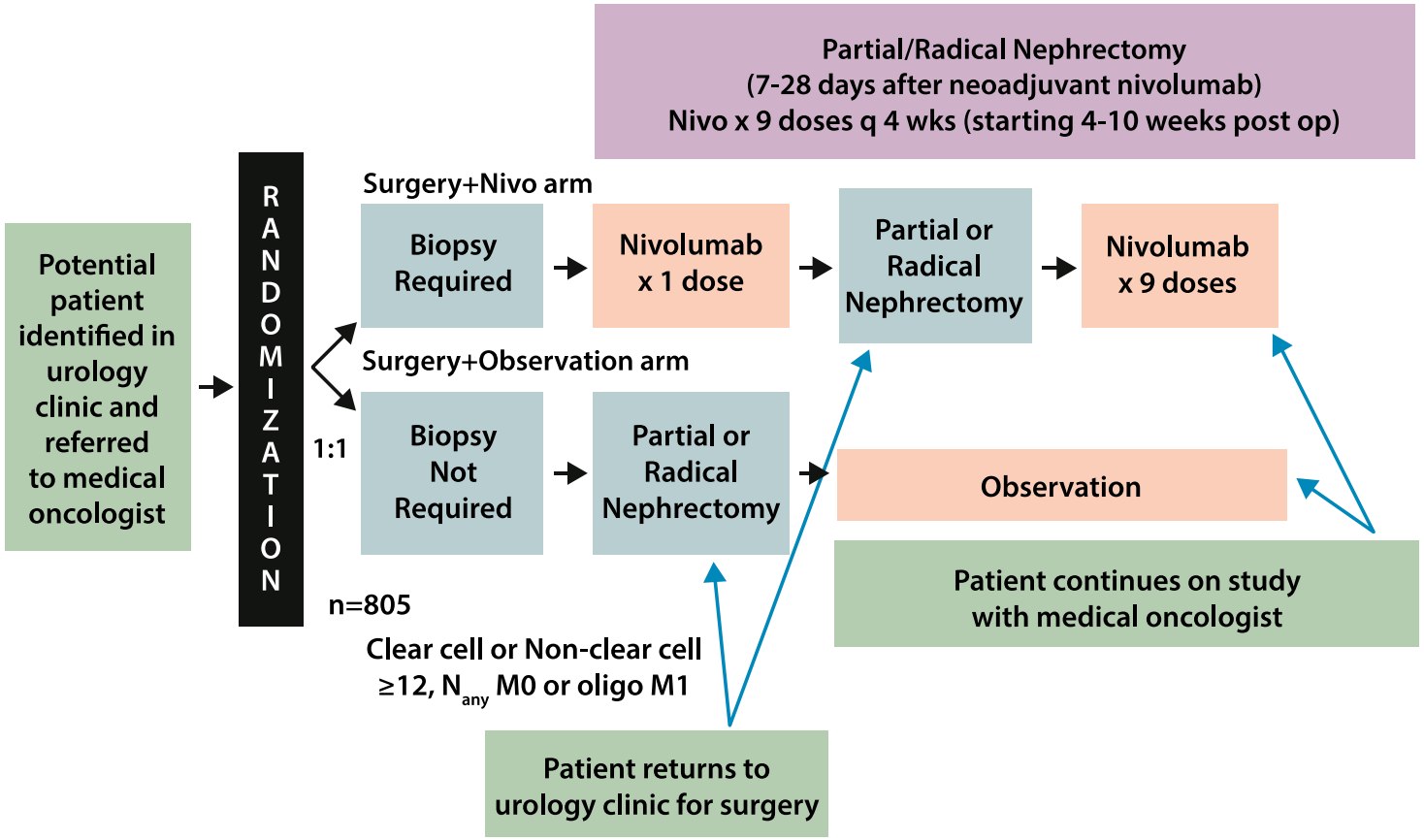
NIVO+IPI	Placebo
23	2

[a]Includes all categories of immune-mediated AEs reported in patients treated with NIVO+IPI between the first dose and 100 days after last dose of study therapy. Immune-mediated AEs are defined as AEs consistent with an immune-mediated mechanism or immune-mediated component for which non-inflammatory etiologies (eg, infection or tumor progression) have been ruled out.

Motzer RJ et al, LBA 4, ESMO 2022

PROSPER : nivolumab versus observation en périopératoire

Phase III (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143)

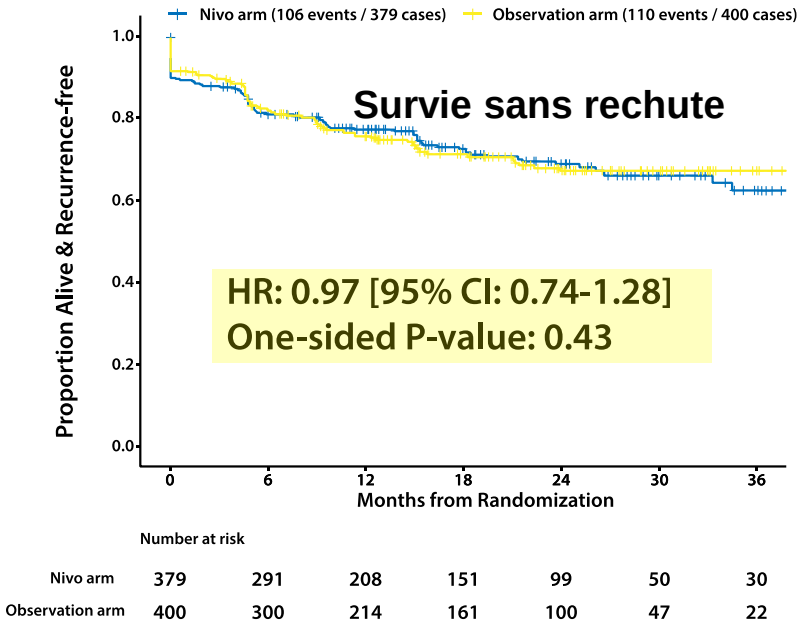


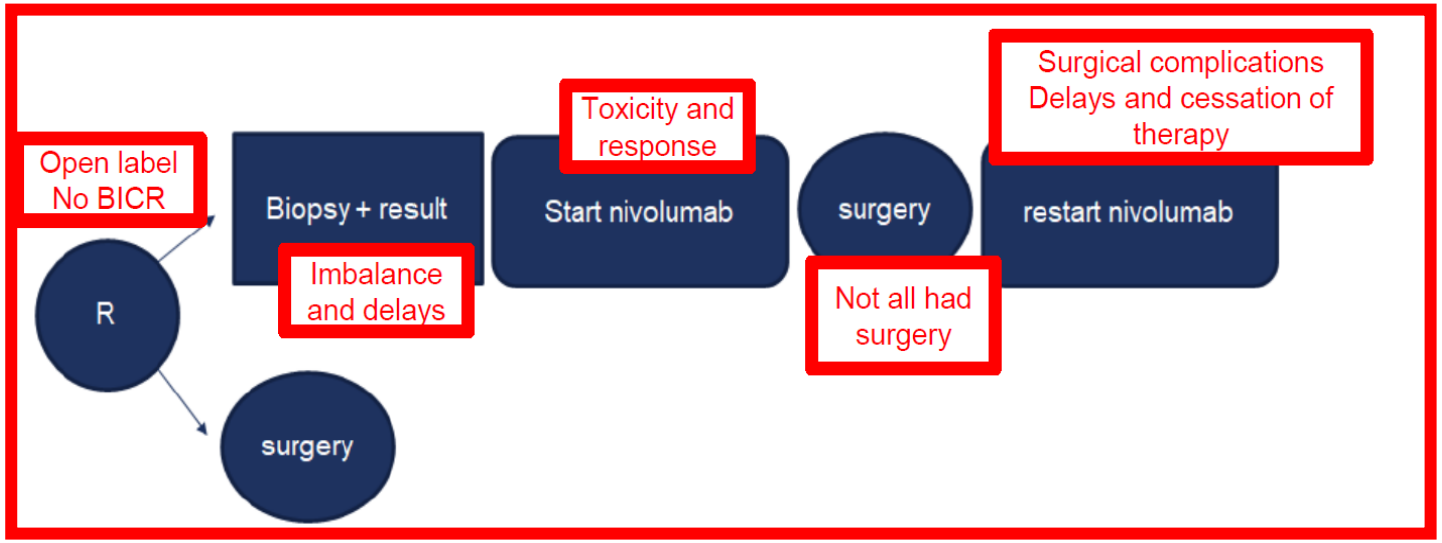
- **Obj I : Survie sans rechute**
  (absence de chirurgie = 1 évènement)
- **Obj II : SSR pour cell claires, SG, tolérance**

Allaf M et al, LBA67, ESMO 2022

PROSPER : nivolumab versus observation en périopératoire

Suivi médian 16 mois,
Étude interrompue pour futilité avec 71% d'évènements informatifs





- Toxicité du nivolumab attendue : fatigue, prurit, rash , diarrhées, arthralgies, perturbation transaminases

Etude négative pas de bénéfice du nivolumab en périopératoire (1 cy pré-9cy post)

Allaf M et al, LBA67, ESMO 2022

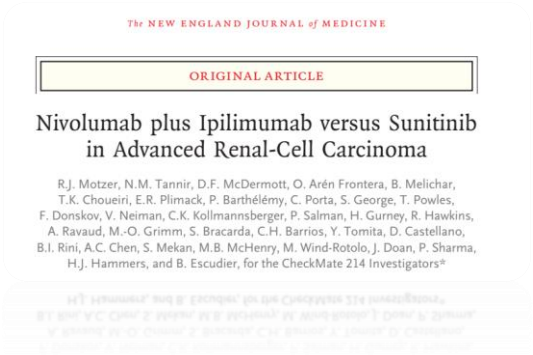
Carcinome Rénal à cellules claires

Traitement 1ère Ligne métastatique

- COSMIC 313- Triplet

1ère Ligne Carcinome Rénal à cellules claires métastatiques - Protagonistes

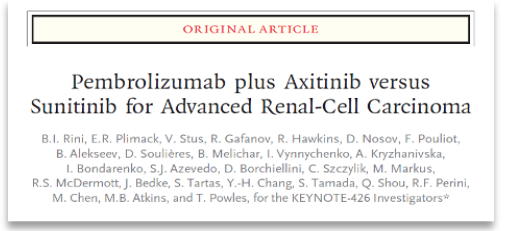
ICI+ ICI	ICI + TKI
Ckeckmate -214 (NIVO-IPI)	Keynote – 426 (Pembro –AXI)
	Checkmate -9 ER (Nivo-Cabo)
	Clear (Pembro-Lenva)


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma

R.J. Motzer, N.M. Tannir, D.F. McDermott, O. Arén Frontera, B. Melichar, T.K. Choueiri, E.R. Plimack, P. Barthélémy, C. Porta, S. George, T. Powles, F. Donskov, V. Neiman, C.K. Kollmannsberger, P. Salman, H. Gurney, R. Hawkins, A. Ravaud, M.-O. Grimm, S. Bracarda, C.H. Barrios, Y. Tomita, D. Castellano, B.I. Rini, A.C. Chen, S. Mekan, M.B. McHenry, M. Wind-Rotolo, J. Doan, P. Sharma, H.J. Hammers, and B. Escudier, for the CheckMate 214 Investigators*

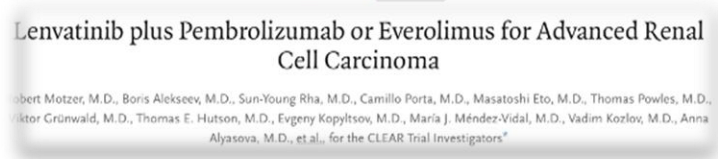

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma

B.I. Rini, E.R. Plimack, V. Stus, R. Gafanov, R. Hawkins, D. Nosov, F. Pouliot, B. Alekseev, D. Soulières, B. Melichar, I. Vynnychenko, A. Kryzhanivska, I. Bondarenko, S.J. Azevedo, D. Borchiellini, C. Szczylik, M. Markus, R.S. McDermott, J. Bedke, S. Tartas, Y.-H. Chang, S. Tamada, Q. Shou, R.F. Perini, M. Chen, M.B. Atkins, and T. Powles, for the KEYNOTE-426 Investigators*


ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma


Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma

Motzer et al, New Engl J Med 2018; Rini et al, New Engl J Med 2019; Choueiri T et al, New Engl J Med 2021; Motzer et al. New Engl J Med 2021

COSMIC-313: combinaison cabozantinib + nivolumab-ipilimumab

Phase III

Cancer du Rein à cellules claires; maladie avancée ou métastatique mesurable
1ère ligne
Groupe IMDC intermédiaire / défavorable

N =427 → Nivolumab + Ipilimumab +placébo

1:1

N =428 → Nivolumab + Ipilimumab + cabozantinib 40 mg, 14 cycles

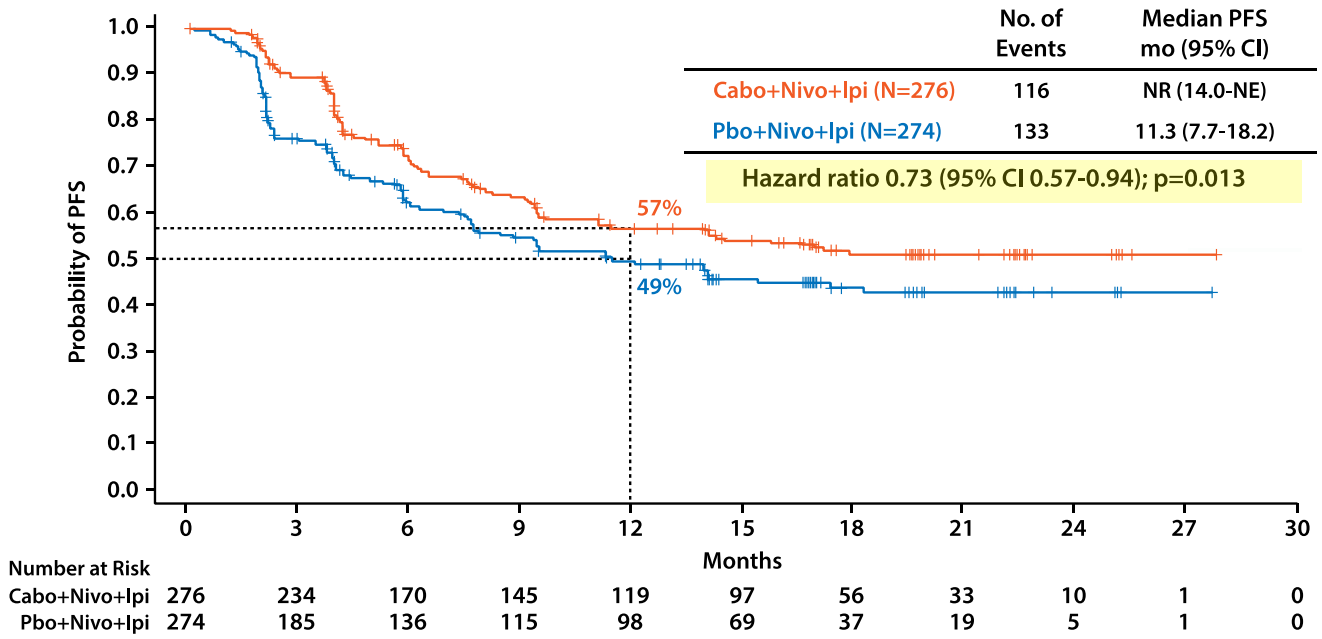
Obj I : Survie sans progression (centralisée)
Obj II : SG, taux de réponse, durée de Réponse, tolérance

Characteristic	Cabo+Nivo+Ipi (N=428)	Pbo+Nivo+Ipi (N=427)
Median age, years (range)	61 (19-85)	60 (28-87)
IMDC risk group, %		
Intermediate / poor	75 / 25	75 / 25
Tumor PD-L1 status, %		
<1% / ≥1%	64 / 20	62 / 22
Indeterminate or missing	17	16
Karnofsky Performance Status, %		
100 or 90 / 70 or 80	59 / 41	63 / 37
Prior nephrectomy, %	65	65
No. of sites with target/non-target lesions per BIRC, %		
1 / ≥2	19 / 80	19 / 80
Most common target/non-target metastatic sites per BIRC, %		
Lung	68	71
Lymph node	54	50
Liver	20	19
Bone	17	21

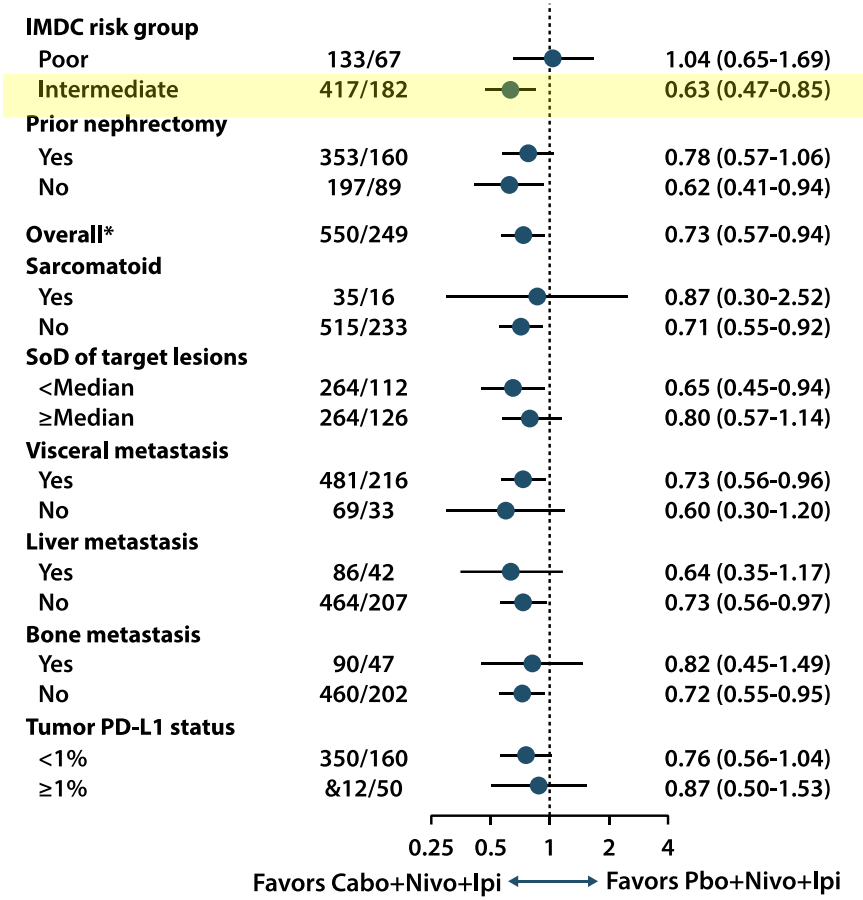
Choueiri T et al, LBA 8, ESMO 2022

COSMIC-313: combinaison cabozantinib + nivolumab-ipilimumab

Survie Sans Progression



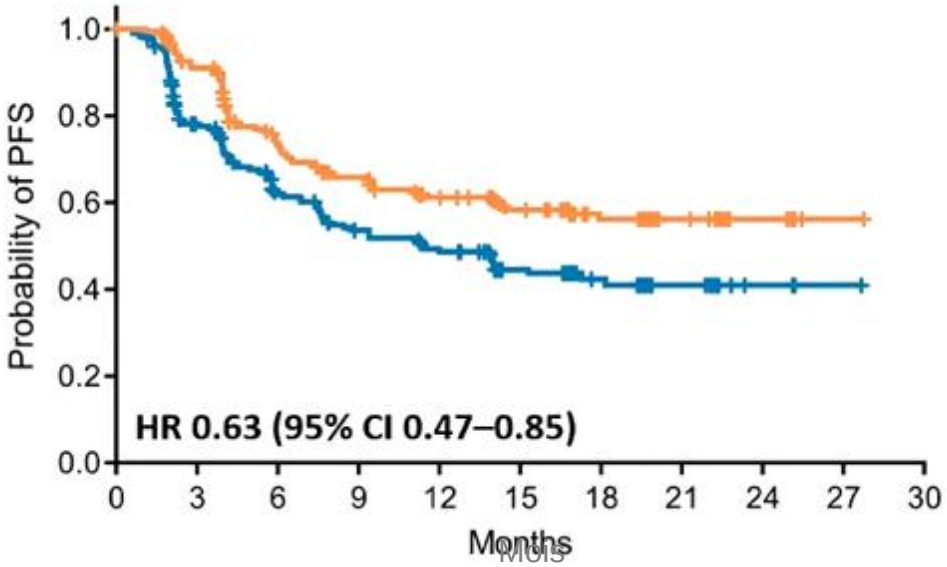
Analyse en sous-groupes



Choueiri T et al, LBA 8, ESMO 22

SSP et réponse objective selon le risque IMDC (population PITT)

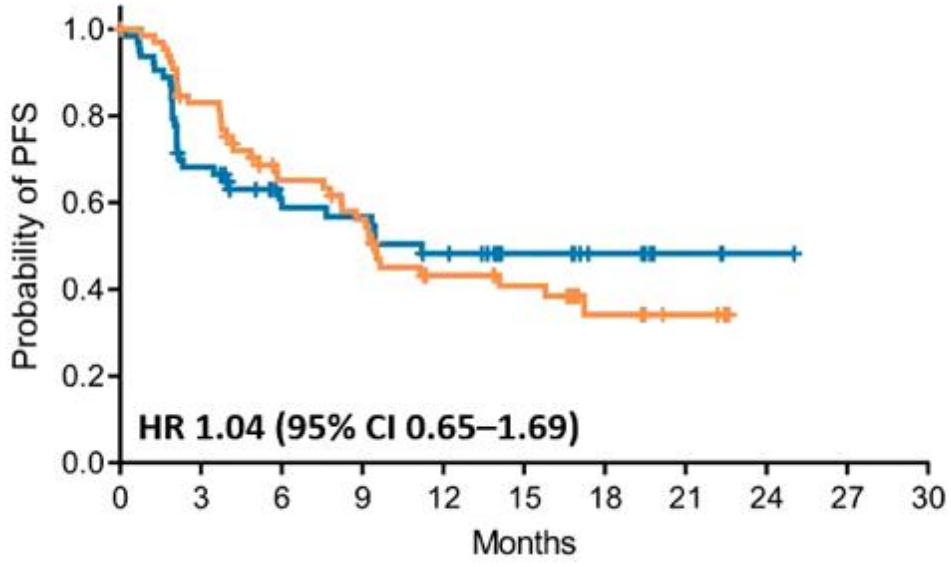
Intermédiaire



	No. of Events	Median PFS mo (95% CI)
Cabo+Nivo+Ipi (N=209)	79	NR (16.9–NE)
Pbo+Nivo+Ipi (N=208)	103	11.4 (7.6–17.3)

ORR: 45% (95% CI, 38.1–52.0) for Cabo+Nivo+Ipi vs
35% (95% CI, 28.6–42.0) for Pbo+Nivo+Ipi

Défavorable



	No. of Events	Median PFS mo (95% CI)
Cabo+Nivo+Ipi (N=67)	37	9.5 (7.8–17.3)
Pbo+Nivo+Ipi (N=66)	30	11.2 (4.0–NE)

ORR: 37% (95% CI, 25.8–50.0) for Cabo+Nivo+Ipi vs
38% (95% CI, 26.2–50.7) for Pbo+Nivo+Ipi

SSP et taux de réponse objective selon RECIST V1.1 évalué par un comité de revue indépendant en aveugle.
Le groupe de risque IMDC est conforme à l'IxRS

Date du 249ème événement PFS : 23 août 2021
Date limite pour la réponse objective : 31 janvier 2022

Choueiri T et al, LBA 8, ESMO 22

COSMIC-313: combinaison cabozantinib + nivolumab-ipilimumab

Taux de Réponse Objective

	Cabo+Nivo+Ipi (N=276)	Pbo+Nivo+Ipi (N=274)
Objective response rate (95% CI), %	43 (37.2-49.2)	36 (30.1-41.8)
Best overall response, n (%)		
Complete response	7 (3)	9 (3)
Partial response	112 (41)	89 (32)
Stable disease	119 (43)	100 (36)
Progressive disease	23 (8)	55 (20)
Not evaluable	15 (5)	21 (8)
Disease control rate, %	86	72
Median time to objective response (range), mo	2.4 (1.5-17.1)	2.3 (1.9-16.8)
Median duration of response (95% CI), mo	NR (20.2-NE)	NR (NE-NE)

Choueiri T et al, LBA 8, ESMO 22

COSMIC-313: cabozantinib + nivolumab-Ipilimumab

Tolérance

	Cabo+Nivo+Ipi (N=426)	Pbo+Nivo+Ipi (N=424)
Doses of Ipi received, %		
4	58	73
3	13	14
2	22	7
1	7	6
Any dose hold due to an AE, %	90	70
Any dose reduction of Cabo or Pbo due to an AE, %	54	20
Treatment-related AE leading to discontinuation, %		
Any study treatment	45	24
Cabo or Pbo	28	14
Nivo	26	18
Ipi	30	12
All treatment components (due to the same AE)	12	5

	Cabo+Nivo+Ipi (N=426)		Pbo+Nivo+Ipi (N=424)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Treatment-related adverse events				
Any event, *%	99	73	91	41
Alanine aminotransferase increased	46	26	17	6
Aspartate aminotransferase increased	44	20	16	5
Diarrhea	41	4	18	3
Palmar-plantar erythrodysesthesia	28	3	4	0
Hypothyroidism	24	<1	15	0
Hypertension	23	8	5	2
Fatigue	22	2	21	1
Lipase increased	22	9	13	6
Amylase increased	20	5	12	2
Rash	20	2	20	1
Pruritus	20	0	26	<1

- **Corticoïdes > 40 mg/ j :**
- **58% IpiNivoCabo ;**
- **35% IpiNivoP**

- **1% de décès toxique dans 2 bras**

Choueiri T et al, LBA 8, ESMO 22

Synthèse

- Cancer du Rein adjuvant

Perioperative disease		ICI	P F S	O S
Pembrolizumab		PD1		
Atezolizumab	**IMMOTION 010**	PDL1		
Ipilimumab and nivolumab*	**CM914**	combo		
Nivolumab (neoadjuvant- adj)	**PROSPER**	PD1		

Pembrolizumab en attente de remboursement post néphrectomie situations de haut risque (IC)
Essais en cours: Pembrolizumab + belzutifan vs Pembrolizumab ; RAMPART : durvalumab + tremelimumab vs durvalumab vs surveillance 1 an

- Cancer du Rein Métastatique
  - Escalade thérapeutique avec Triplet bénéfice en SSP modéré au prix de toxicité sévère, attente données de SG

Adaptated from Powles, ESMO 2022, Powles t et al. E-update ESMO Guidelines Sept 2021


MERCI
www.onco-nouvelle-aquitaine.fr