



1^{ère} ligne du cancer du rein métastatique : quel choix ?

Mardi 03 octobre 2023

Limoges

Dr Tiffany Darbas
Oncologue Médicale
CHU Limoges

Actualités dans la prise en charge des cancers urologiques



Liens d'intérêts

- Aucun



4 AMM en 3 ans

Janv 2019

**NIVOLUMAB
IPILIMUMAB**

Nov 2021

**NIVOLUMAB
CABOZANTINIB**

Mai 2020

**PEMBROLIZUMAB
AXITINIB**

Mars 2022

**PEMBROLIZUMAB
LENVATINIB**



Design \approx identique

CHECKMATE
214

NIVOLUMAB
IPILIMUMAB

CHECKMATE
9ER

NIVOLUMAB
CABOZANTINIB

PEMBROLIZUMAB
AXITINIB

KEYNOTE
426

PEMBROLIZUMAB
LENVATINIB

CLEAR

Sous type : cellules claires

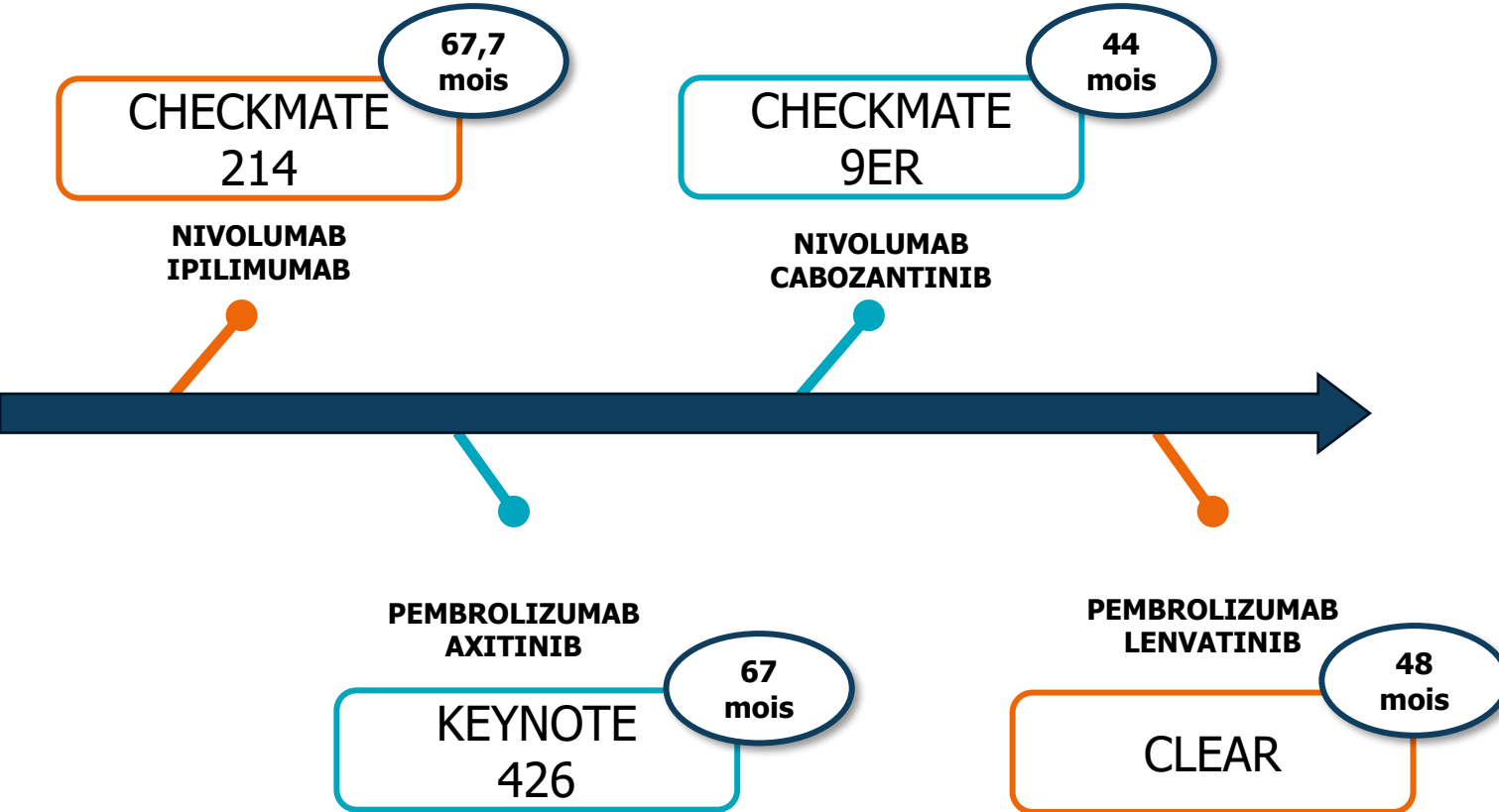
Phase III, randomisée

Versus sunitinib

Les 3 pronostics

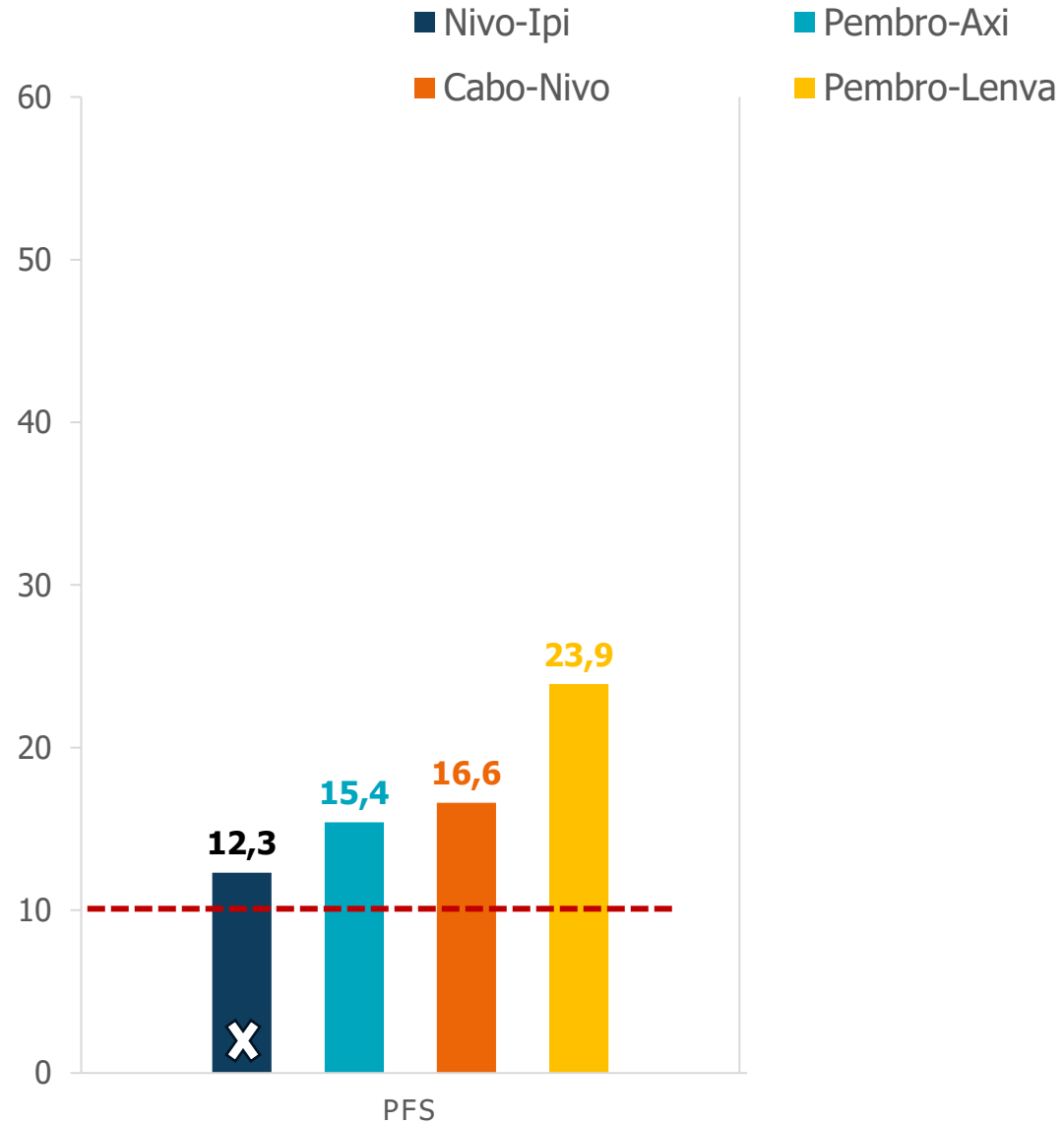


Timing des données



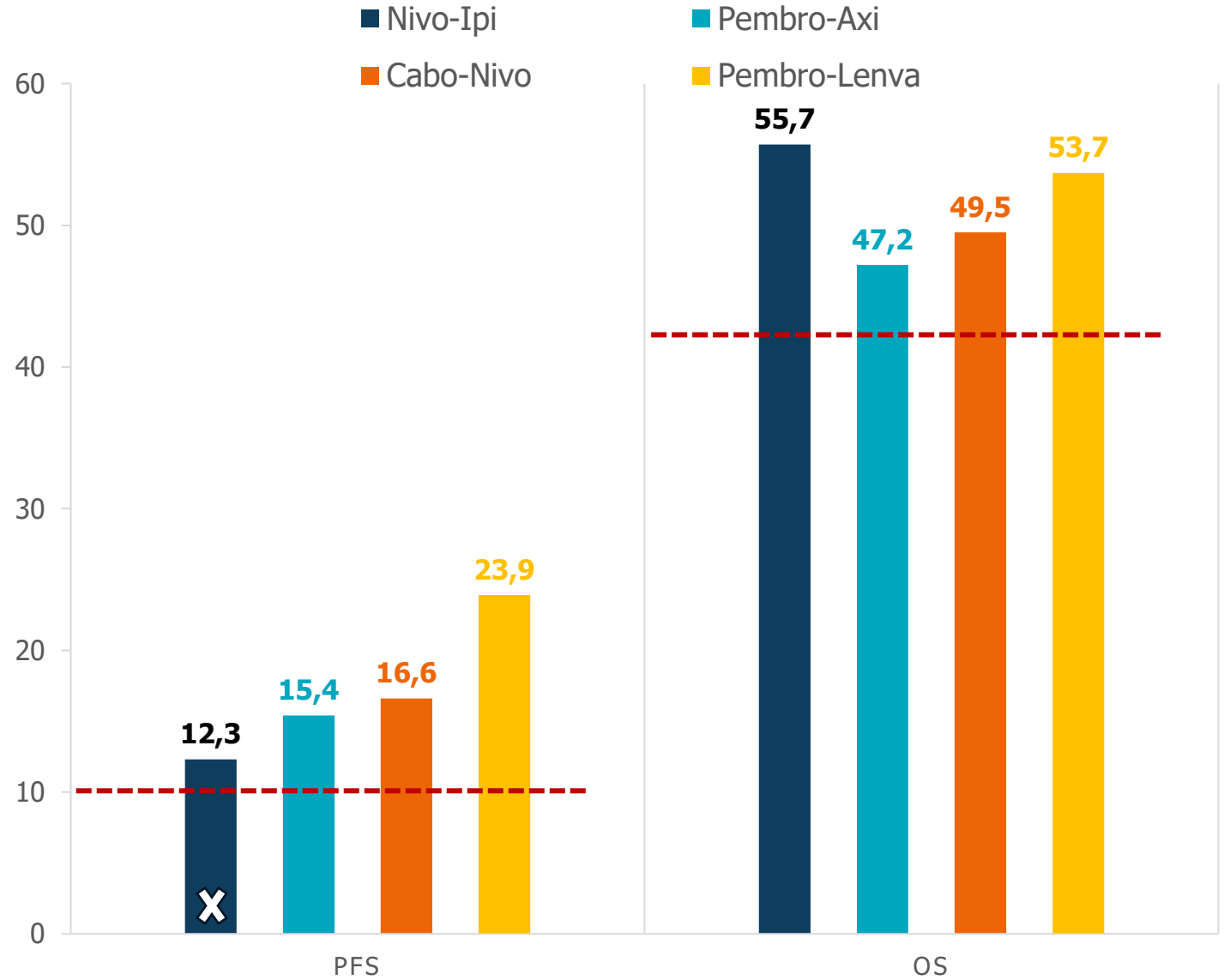
Population Globale

- PFS et OS



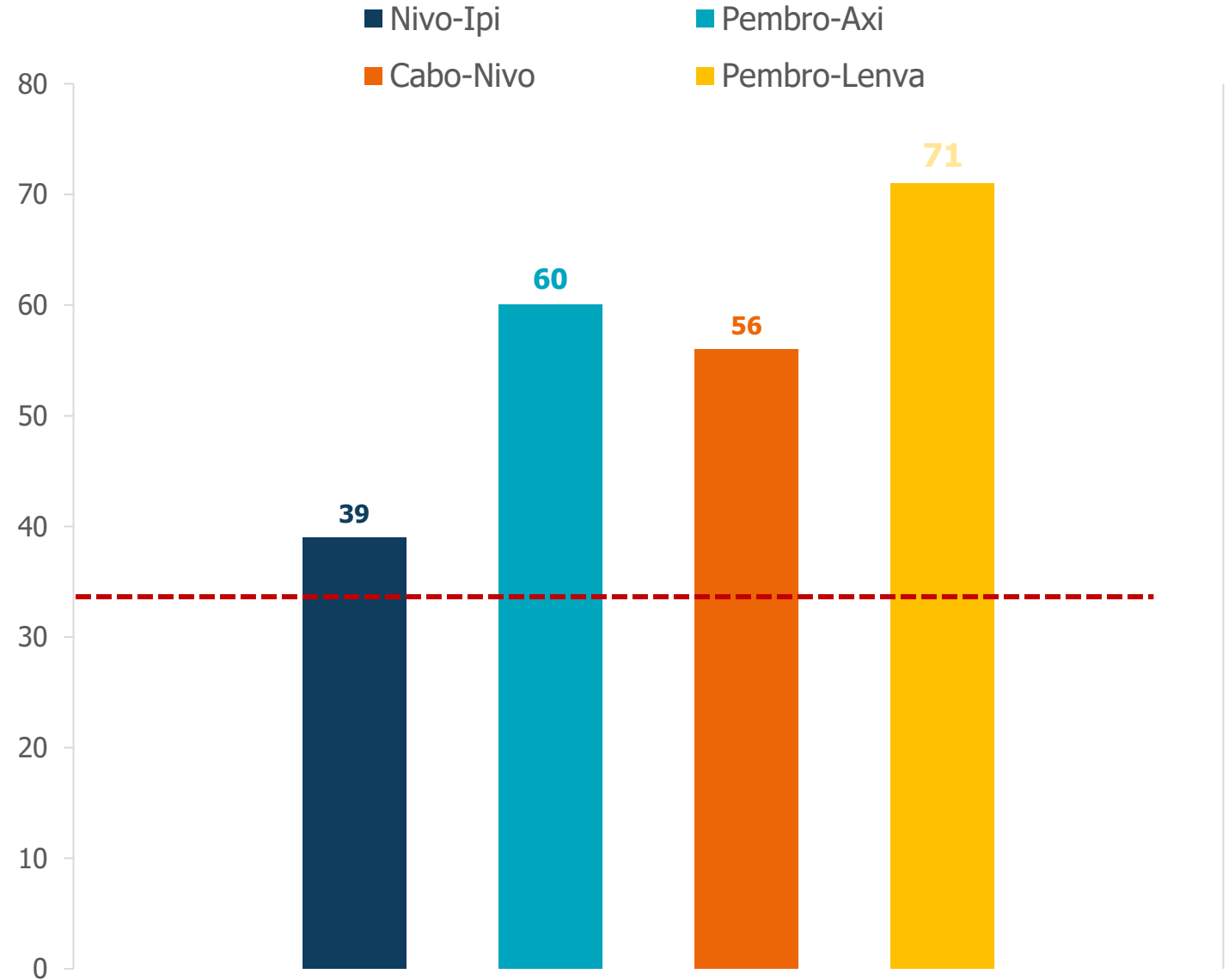
Population Globale

- PFS et OS



Population Globale

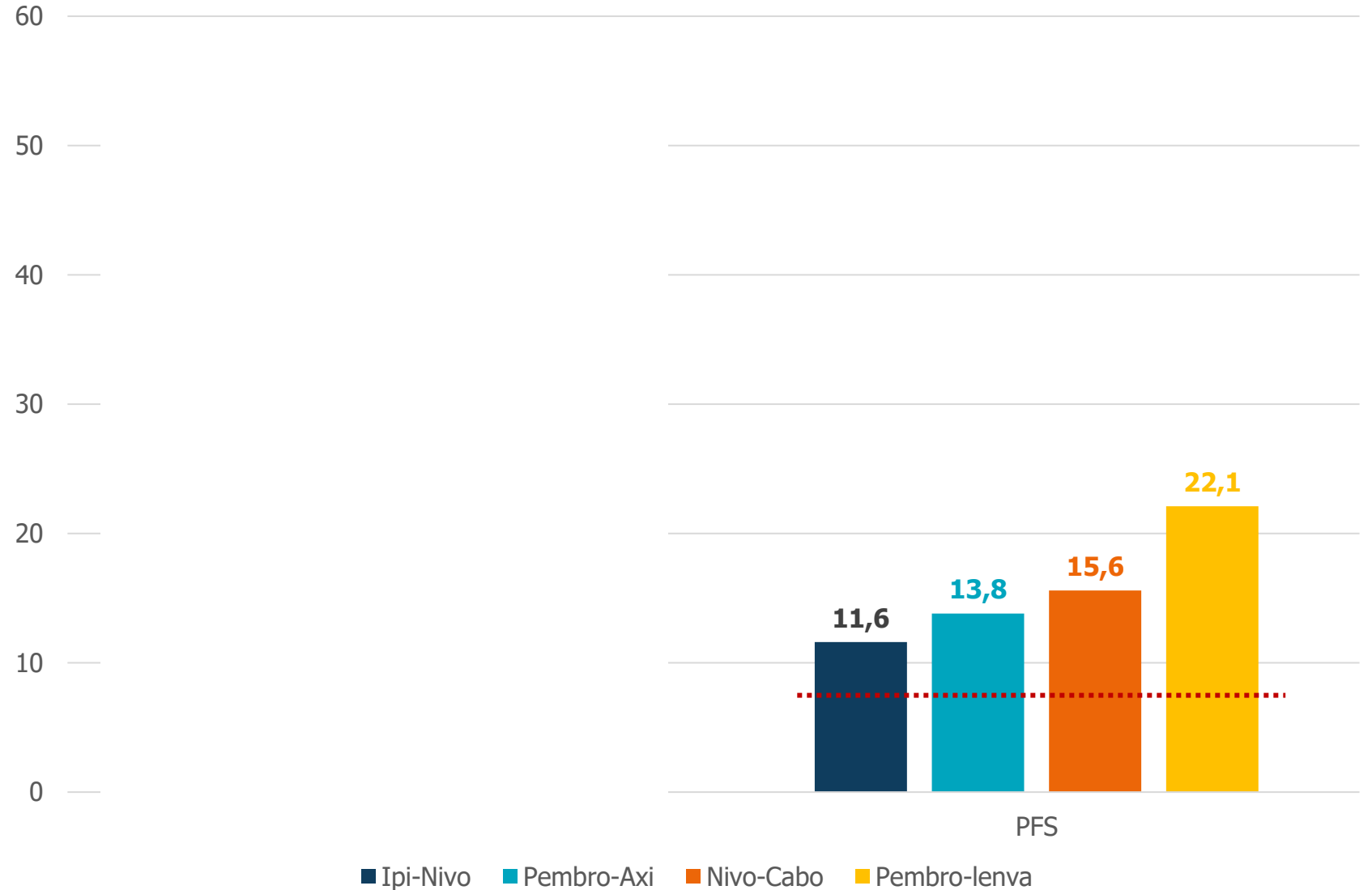
- Taux de réponse objective

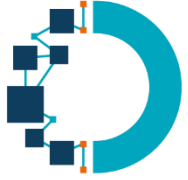




Risque Intermédiaire/Mauvais

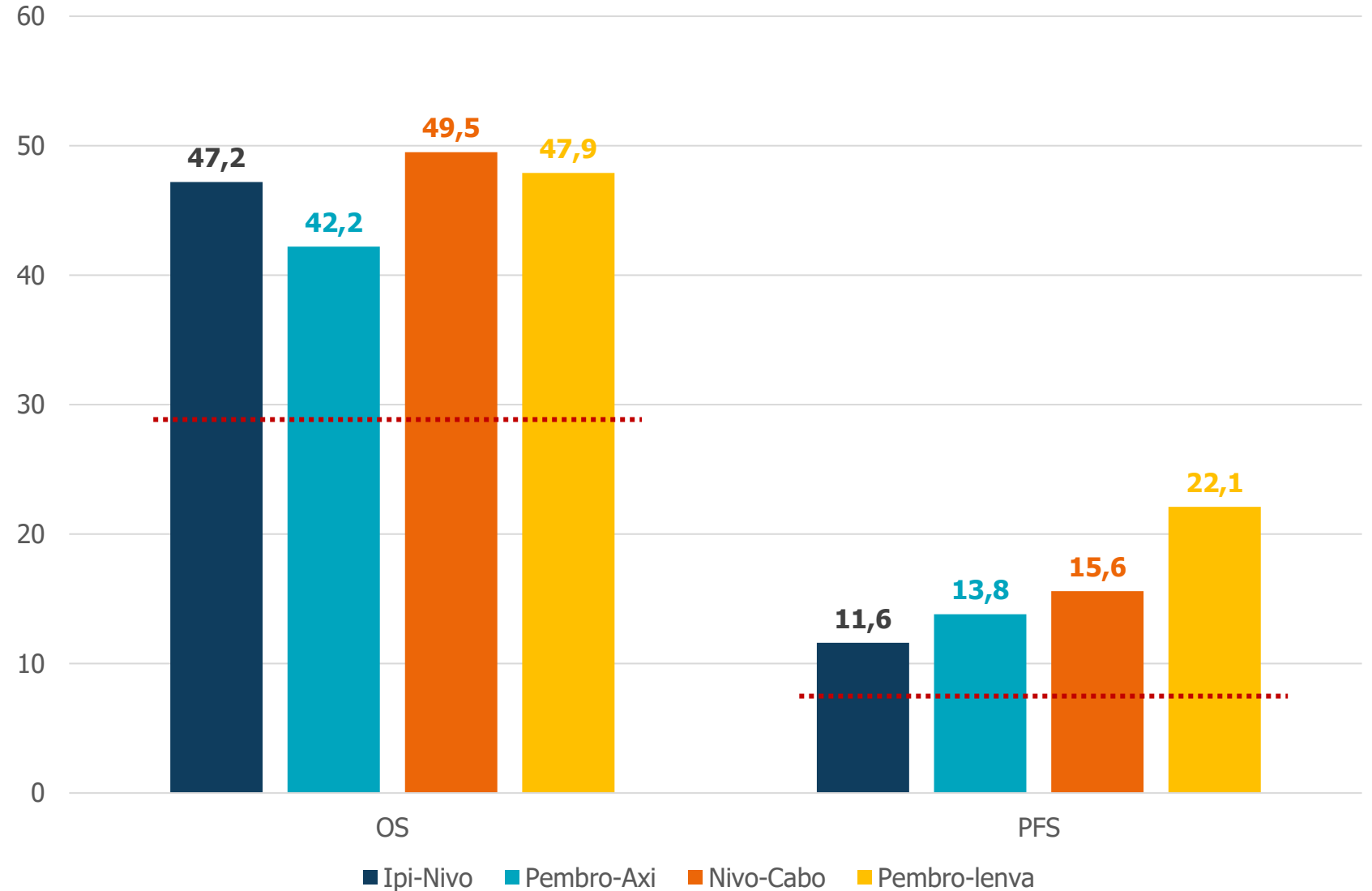
OS et PFS





Risque Intermédiaire/Mauvais

OS et PFS





AMM en 1^{ère} ligne

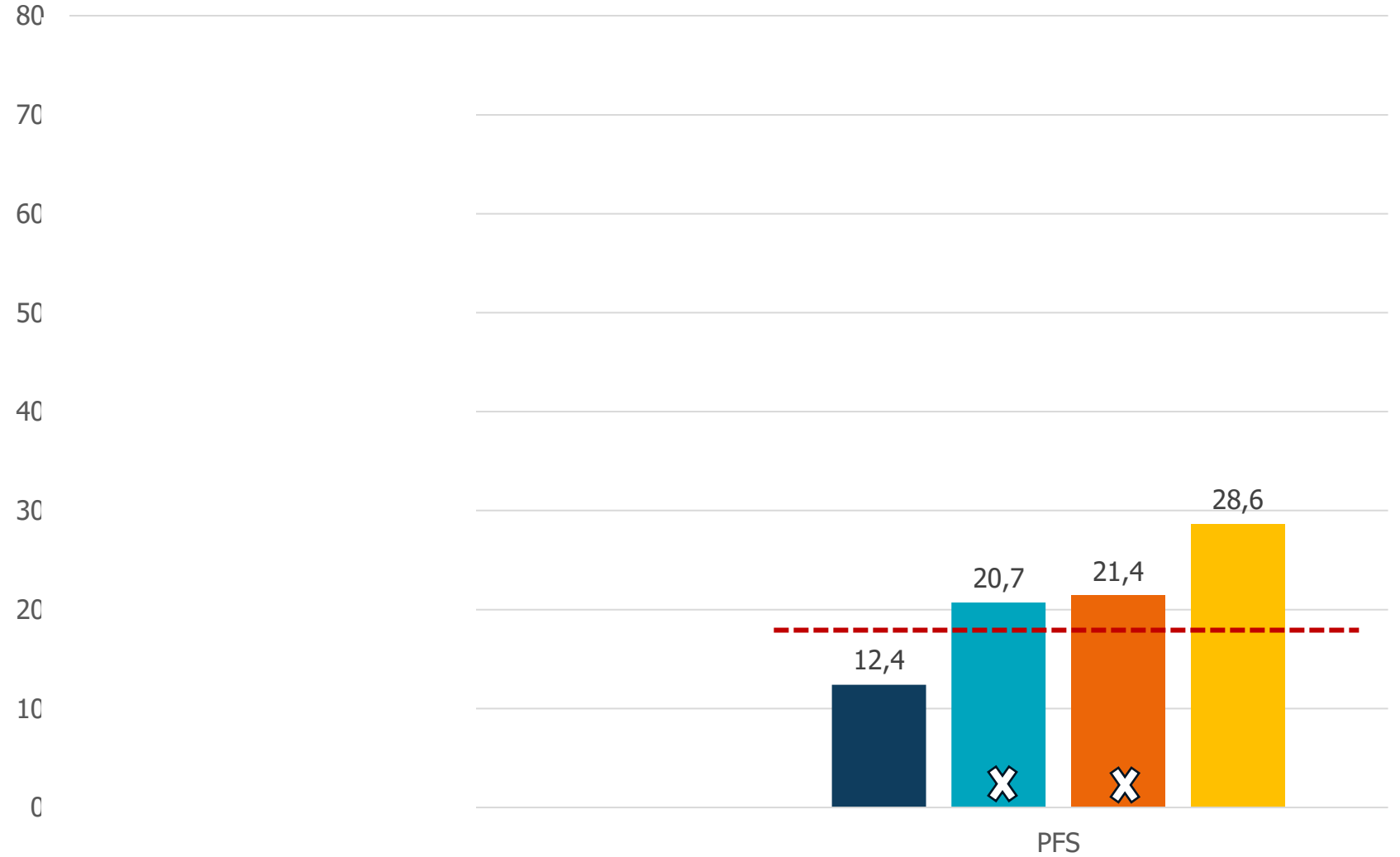
Pronostic I/M

- IPILIMUMAB + NIVOLUMAB
- PEMNROLIZUMAB AXITINIB
- CABOZANTINIB NIVOLUMAB
- PEMBROLIZUMAB LENVATINIB

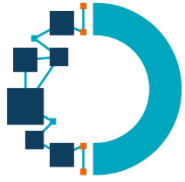


Risque Favorable

OS et PFS

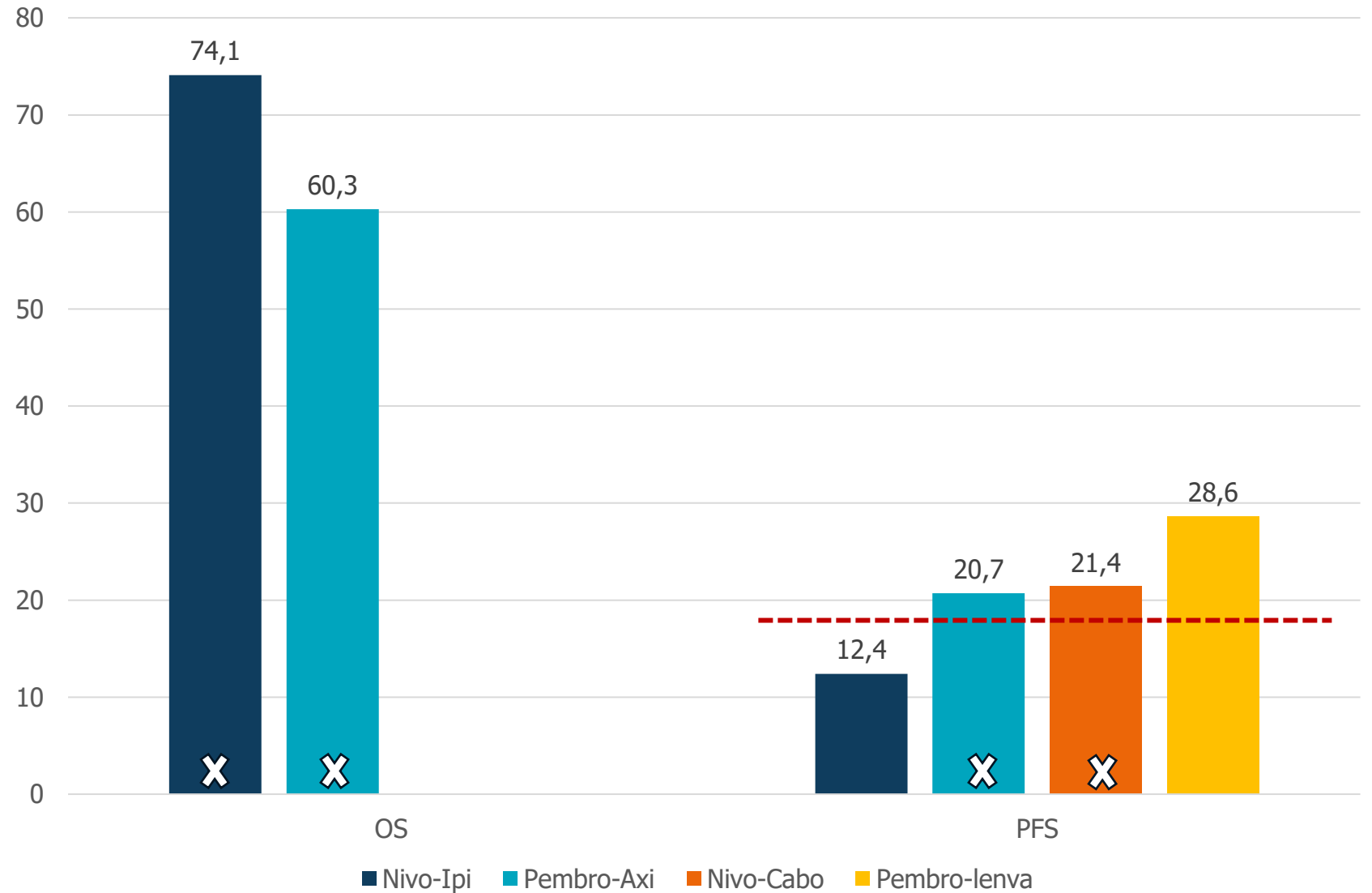


■ Nivo-Ipi ■ Pembro-Axi ■ Nivo-Cabo ■ Pembro-lenva



Risque Favorable

OS et PFS

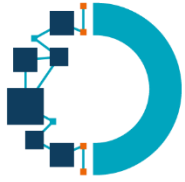




AMM en 1^{ère} ligne

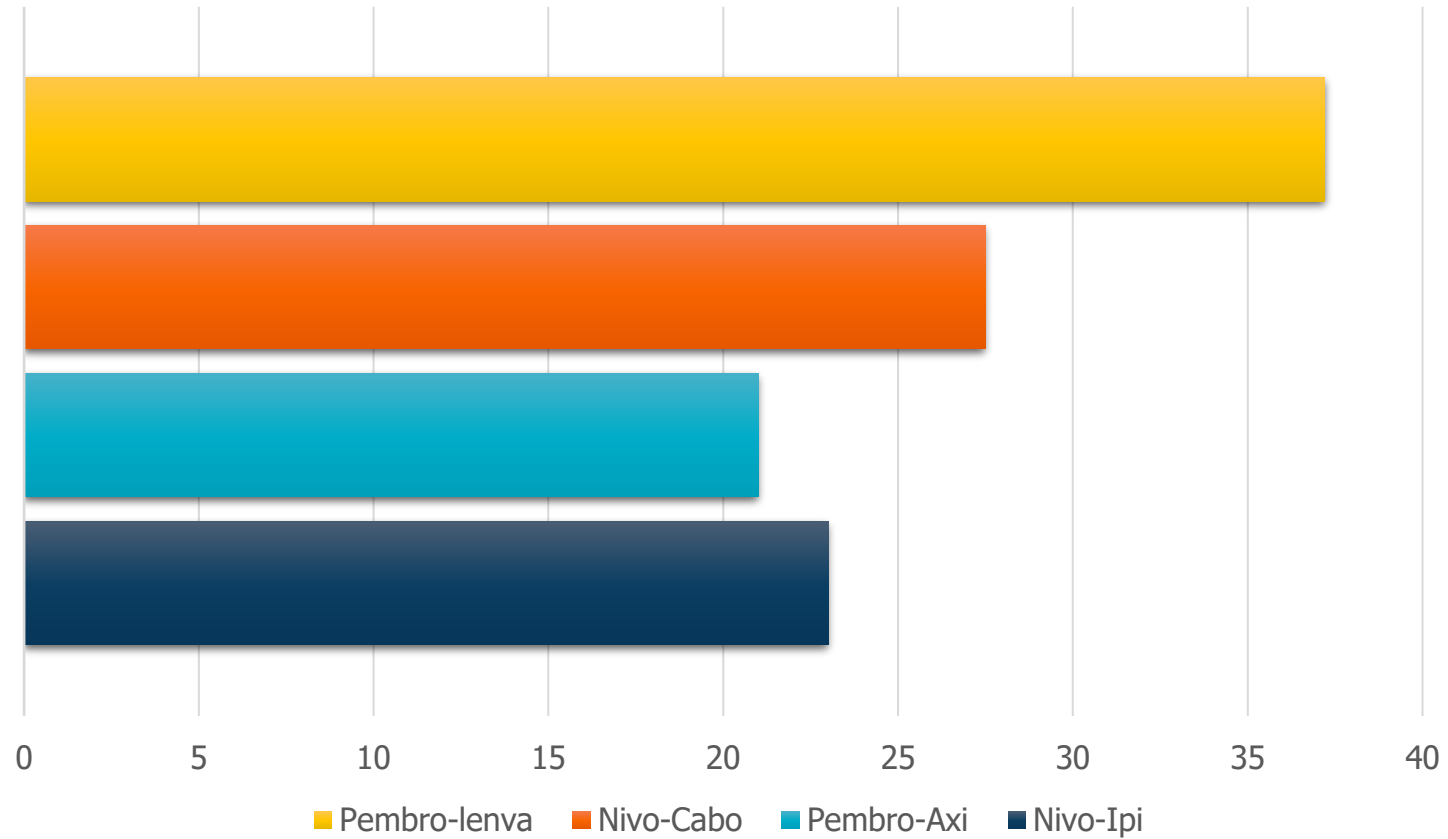
Pronostic Favorable

- ~~IPI + NIVOLUMAB +~~
- PEMNROLIZUMAB
AXITINIB
- CABOZANTINIB
NIVOLUMAB
- PEMBROLIZUMAB
LENVATINIB



Toxicité

Arrêt des traitements pour effets secondaires

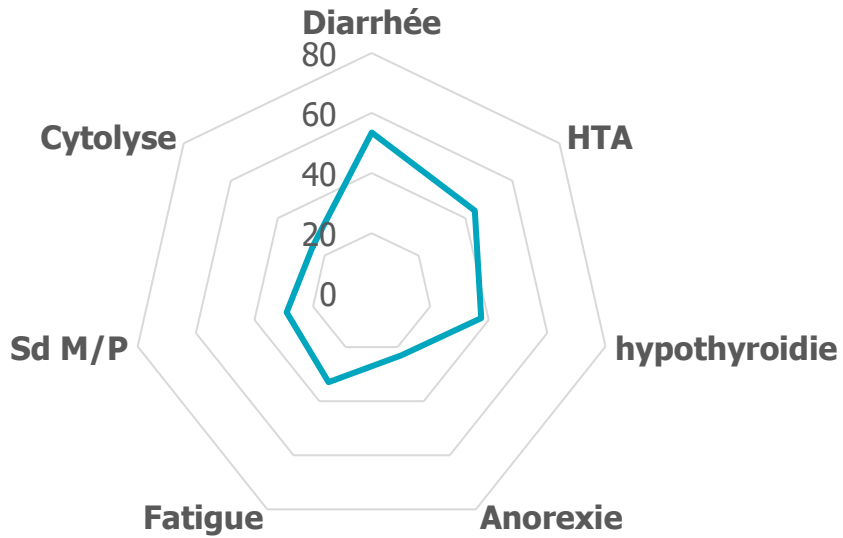




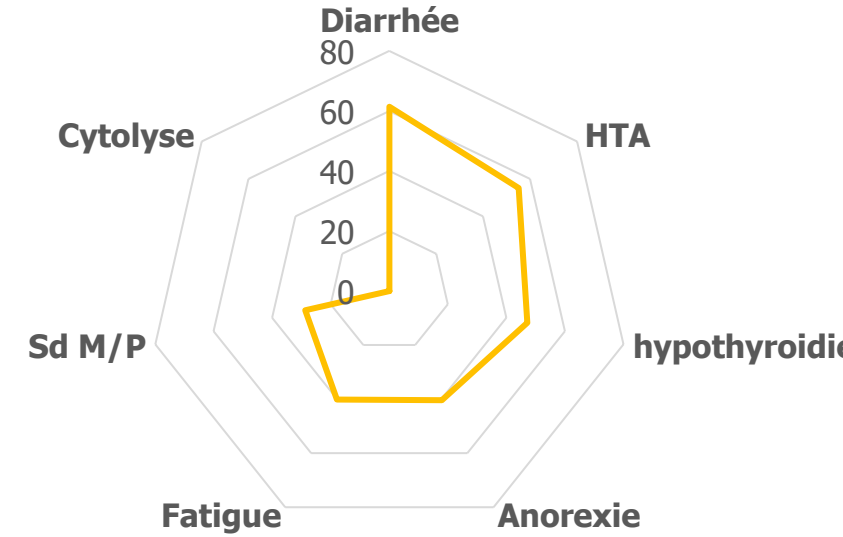
Toxicité

Profil des effets indésirables tout grade

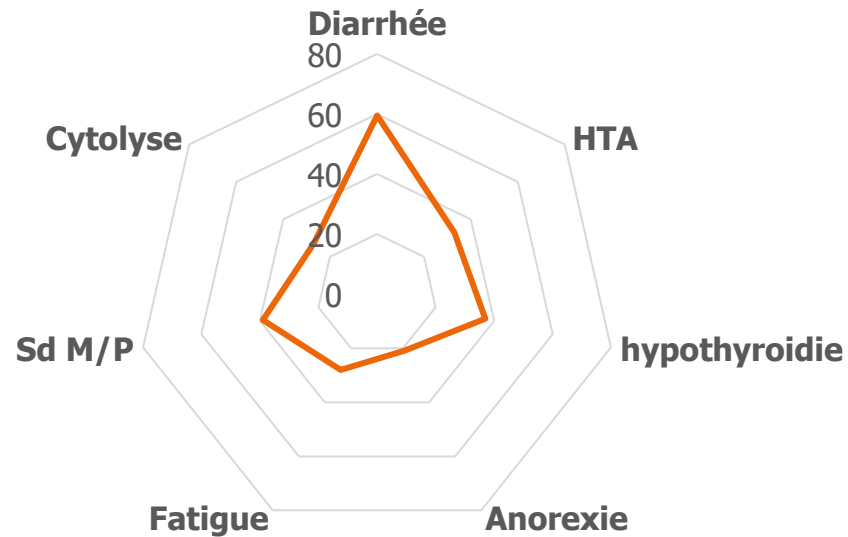
— Pembro-Axi



— Pembro-Lenva

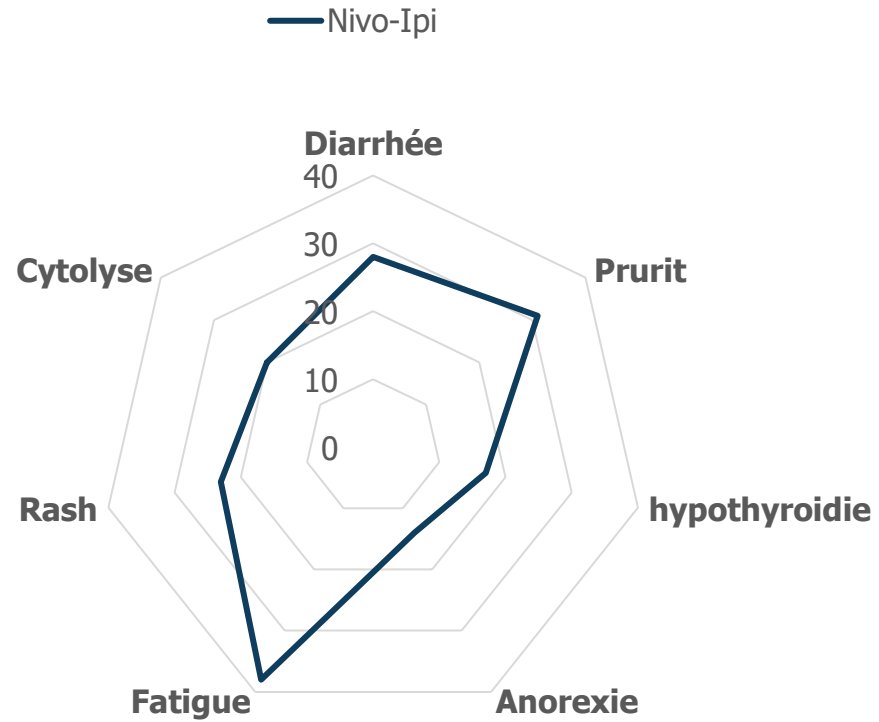


— Nivo-Cabo





Toxicité **Profil des effets indésirables tout grade**





Données de sous groupe

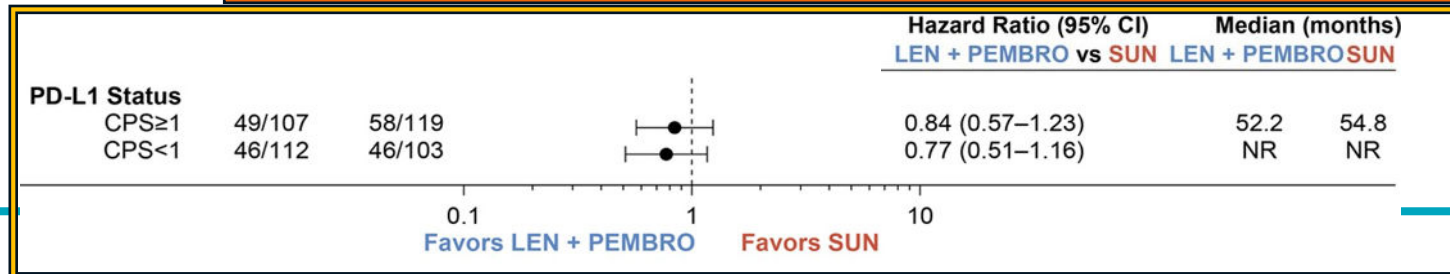
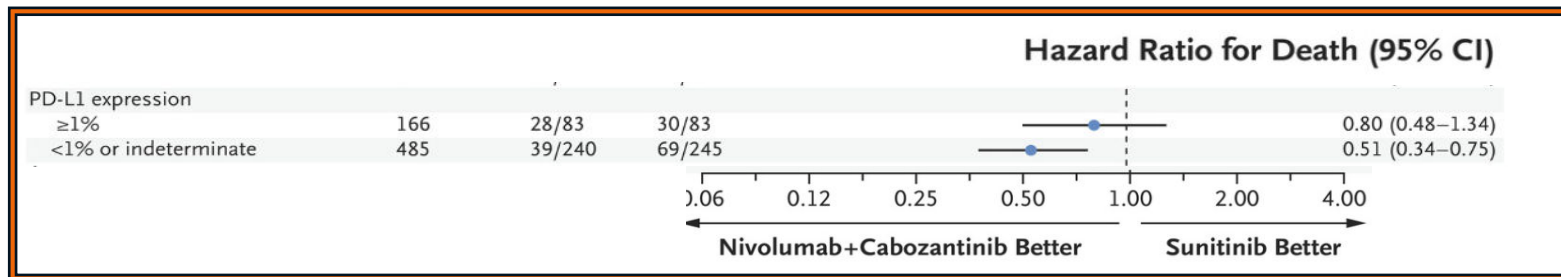
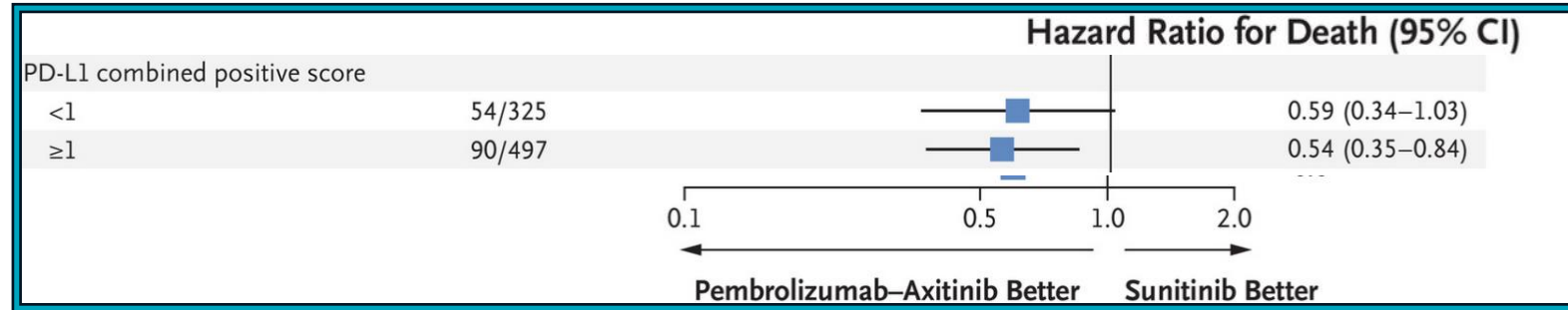
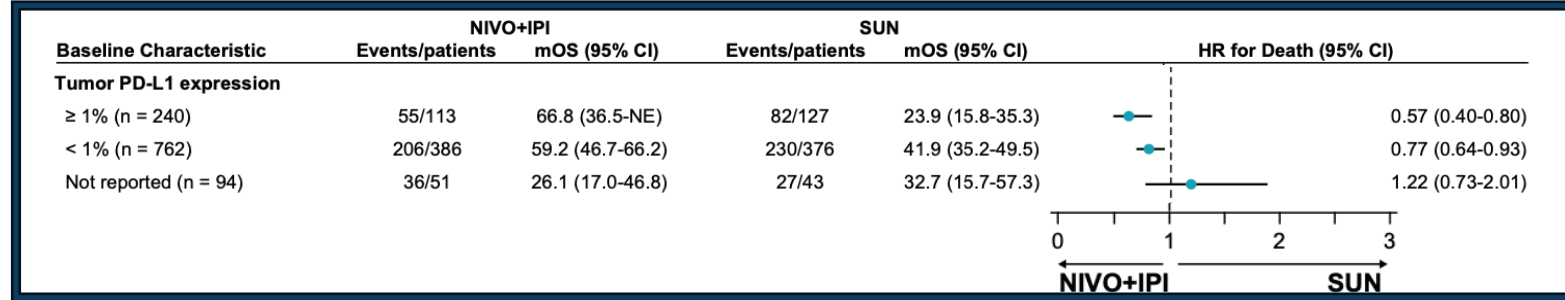
PdL1 \geq 1 versus $<$ 1

	% pdl1 \geq 1
Nivo Ipi	26
Pembro-axi	59,3
Cabo-nivo	26
Pembro-leva	30



Données de sous groupe

PdL1 ≥ 1 versus < 1





Données de sous groupe

Sous type-histologique sarcomatoïde

	% sarcomatoïdes
Nivo Ipi	16,4
Pembro-axi	11
Cabo-nivo	11
Pembro-leva	8



Données de sous groupe

Sous type-histologique sarcomatoïde

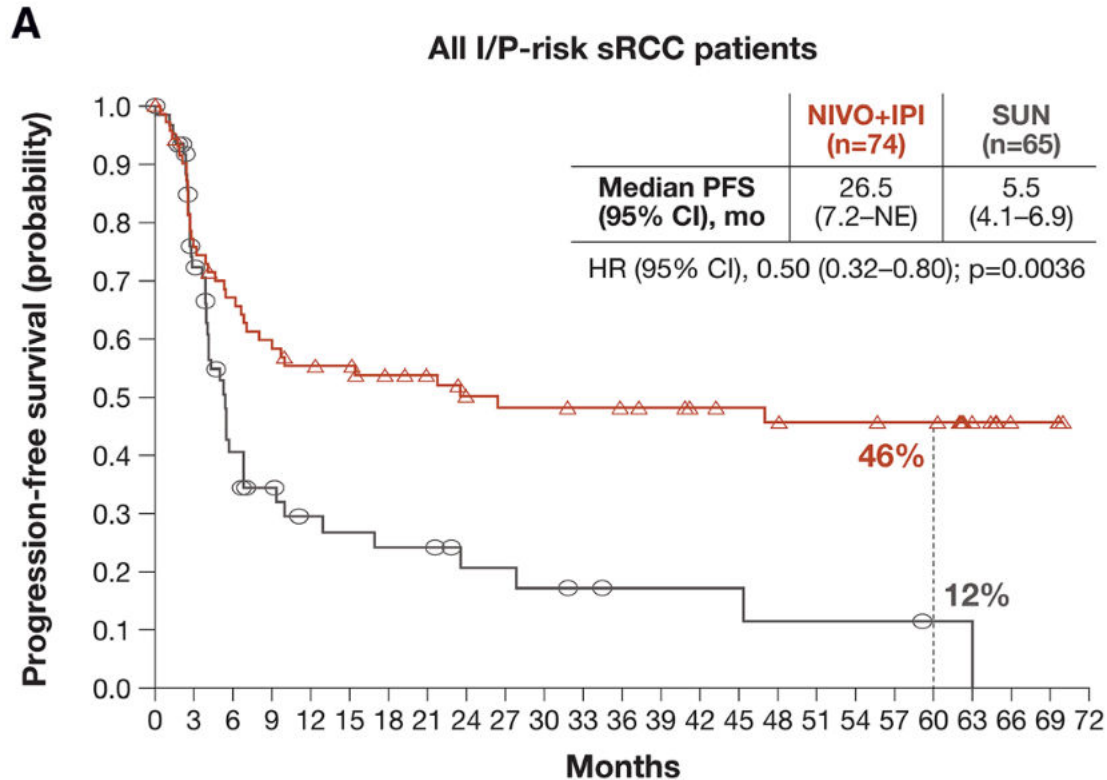
- A partir Checkmate 214
- Analyse post-hoc, exploratoire
- Suivi minimum de 5 ans
- De la population I/M pronostic avec CR à composante sarcomatoïde (sRCC)
- N = 74 nivo / ipi
- N = 65 sunitinib

Rini BI, Signoretti S, Choueiri TK, et al. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma. J Immunother Cancer. 2022



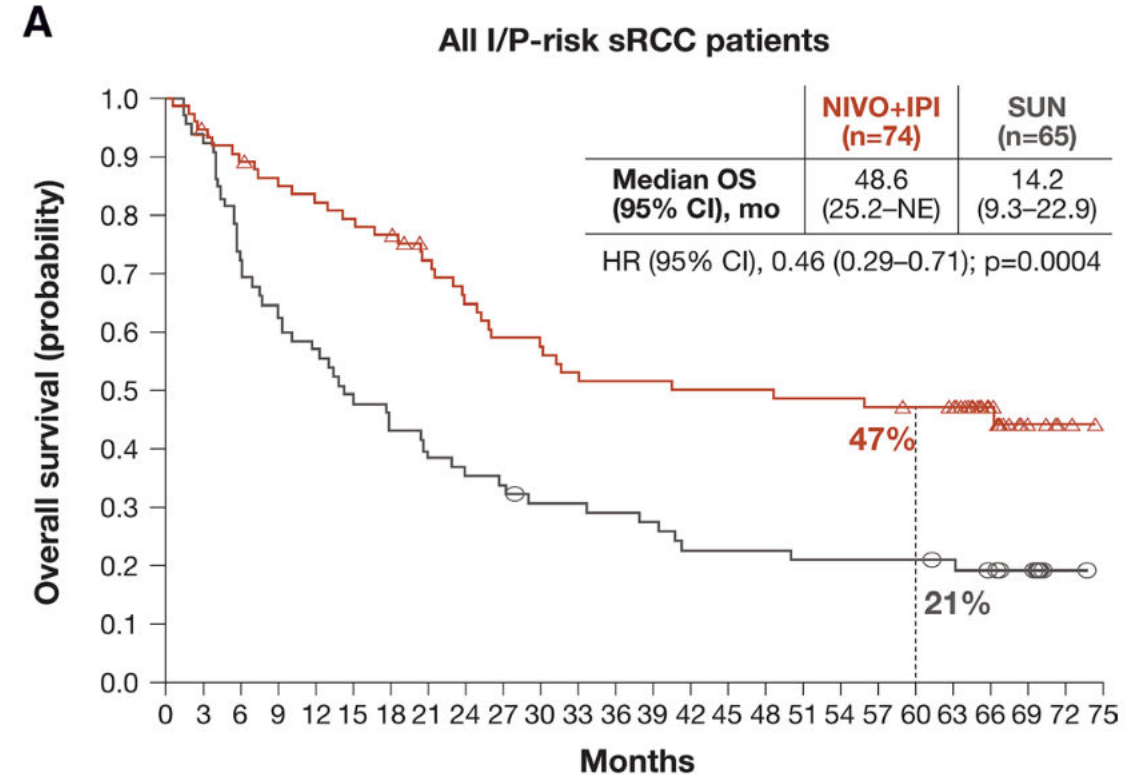
Données de sous groupe

Sous type-histologique sarcomatoïde



No. at risk

NIVO+IPI	74	54	46	41	37	36	32	30	27	25	25	24	23	22	20	19	18	17	17	16	16	8	3	3	0
SUN	65	39	20	15	11	10	9	9	6	6	5	4	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0



No. at risk

NIVO+IPI	74	69	65	61	59	57	55	49	44	40	39	36	35	35	34	34	33	33	32	31	30	17	5	2	0
SUN	65	60	47	41	37	31	28	25	23	22	19	19	18	17	14	14	13	13	13	13	12	10	7	1	0



Synthèse

Tout le monde a sa place

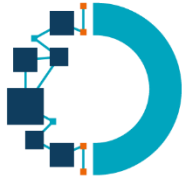
- Connaître son patient
- Identifier son objectif carcinologique
- Connaître les thérapeutiques utilisées

Classification pronostique IMDC	1 ^{ère} ligne	
Favorable	Standard	Pembrolizumab + Axitinib (Fort) Nivolumab + Cabozantinib (Fort) Pembrolizumab + Lenvatinib (Fort)*
	Options	Sunitinib Pazopanib
Intermédiaire	Standard	Nivolumab + Ipilimumab (Fort) Pembrolizumab + Axitinib (Fort) Nivolumab + Cabozantinib (Fort) Pembrolizumab + Lenvatinib (Fort)*
	Options	Sunitinib Pazopanib
Mauvais	Standard	Nivolumab + Ipilimumab (Fort) Pembrolizumab + Axitinib (Fort) Nivolumab + Cabozantinib (Fort) Pembrolizumab + Lenvatinib (Fort)*
	Options	Sunitinib Pazopanib



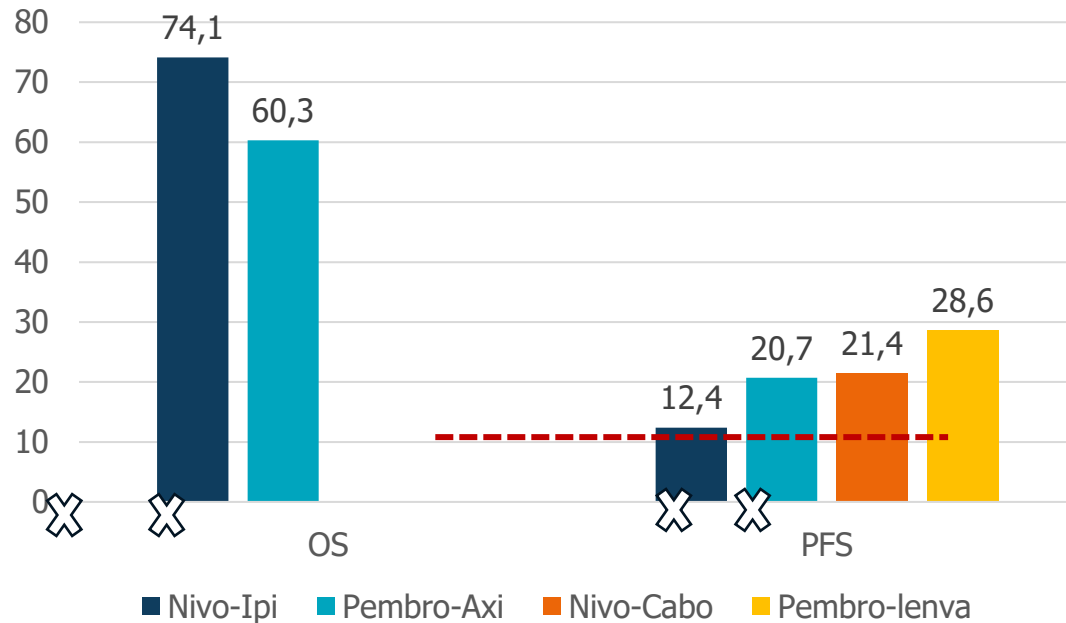
Questions en suspens

- Place de la monothérapie chez les patients favorables ?
- Quid des métastases cérébrales ?
- Bithérapie : combien de temps ?
- Biomarqueur pdl1 ?
- Quelle séquence thérapeutique la plus « optimale » ?



Questions en suspens

Place de la monothérapie chez les patients favorables?



**Taux de réponse objective
> 60% pour TKI et IO**



Questions en suspens

Quid des métastases cérébrales ?

- Peu de données
- TKI et radiothérapie stéréotaxique ?
- Evaluation of Cabozantinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) With Brain Metastases (**CABRAMET**)



Questions en suspens

Bithérapie: combien de temps?

- Par extrapolation, arrêt nivolumab à 2 ans de traitement
- Pour TKI + IO: arrêt des deux en même temps ? En séquentiel ? Pour qui ?
- Treatment Pause Versus Treatment Continuation in IMDC Good or Intermediate Risk With Only One Adverse Prognostic Factor in mRCC Patients With an Objective Response at 12 Months of Treatment With PD1/ PDL1 ICIs + VEGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors (**SPICI**)



Questions en suspens

Biomarqueur pdl1 ?

Les résultats de l'appel à projets du PHRC-K-2022-2023 – Programme Hospitalier de Recherche Clinique en cancérologie

CARE1 – COMPARAISON DE LA STRATÉGIE ICI-ICI VS ICI-VEGFR TKI EN PREMIÈRE LIGNE MÉTASTATIQUE DU CARCINOME RÉNAL À CELLULES CLAIRES.

- Institut Gustave Roussy – Villejuif
- Laurence ALBIGES – Institut Gustave Roussy – Villejuif



Questions en suspens

Quelle séquence thérapeutique la plus « optimale » ?

Pembrolizumab + Axitinib Pembrolizumab + Lenvatinib* Nivolumab + Cabozantinib *	TKI anti-VEGF non utilisé en 1 ^o ligne	Autre thérapie ciblée
Nivolumab + Ipilimumab	TKI anti-VEGF	Autre thérapie ciblée

- A Study of Atezolizumab in Combination With Cabozantinib Compared to Cabozantinib Alone in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment (**CONTACT-03**) → *negative*



Et demain en 1L?

Trithérapie ou nouvelle classe médicamenteuse ?

- Phase III (MK-6482-012) posant la question d'autres triplets est en cours :
 - pembrolizumab + belzutifan (MK-6482) + lenvatinib,
 - ou pembrolizumab/quavonlimab (MK-1308A, anti CTLA-4) + lenvatinib,
 - contre pembrolizumab + lenvatinib.
- A Study of Immune Checkpoint Inhibitor Combinations With Axitinib in Participants With Untreated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Renal Cell Carcinoma
 - RO7247669 (PD1-LAG3) in combination with axitinib alone or with tiragolumab (anti-TIGIT) and axitinib,
 - as compared to pembrolizumab and axitinib

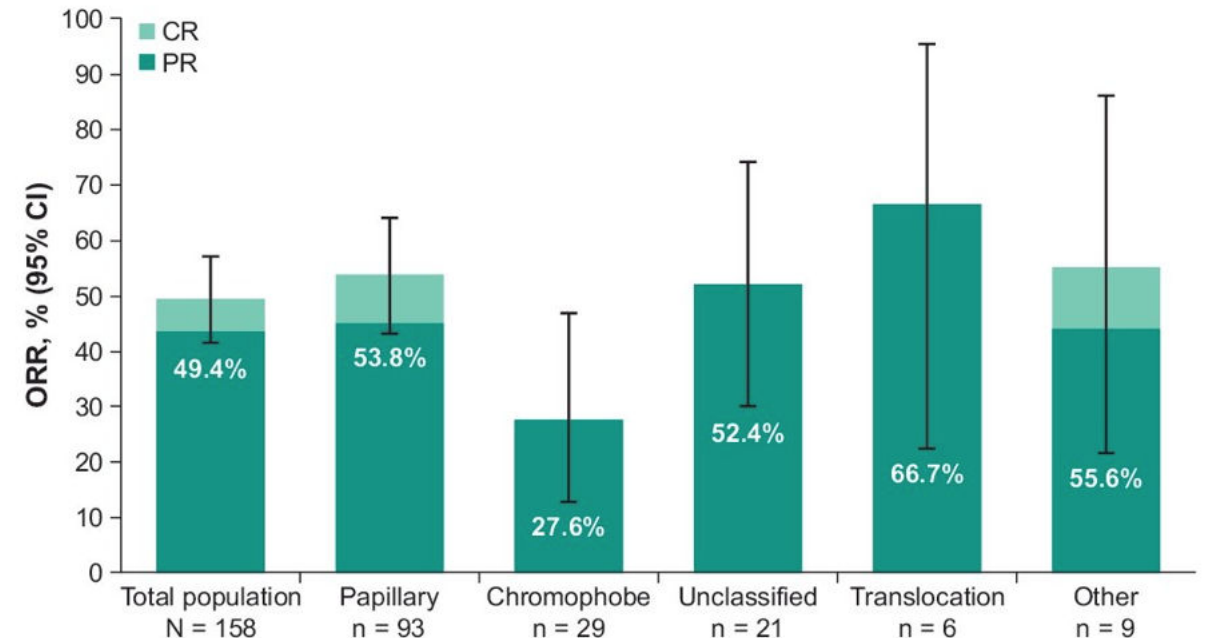


Non à cellules claires

Un premier signal ASCO GU 2023

- KEYNOTE B-61
 - Lenvatinib + pembrolizumab versus standard TKI
 - Phase II
 - N = 82

Figure 3. ORR by histology per RECIST v1.1 by BICR





Non à cellules claires

À suivre

- SUNNIFORECAST
 - Standard vs. Nivolumab + Ipilimumab en 1^{ère} ligne d'un CR non à cellules claires
 - Clos, en attente résultats

