

Hannover-Meeting 2011
State of the Art in Hämatologie und Onkologie
Hannover 22.1.2011

Neue Therapiestandards beim lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinom



Christian Doehn

Klinik und Poliklinik für Urologie

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UK S-H), Campus Lübeck



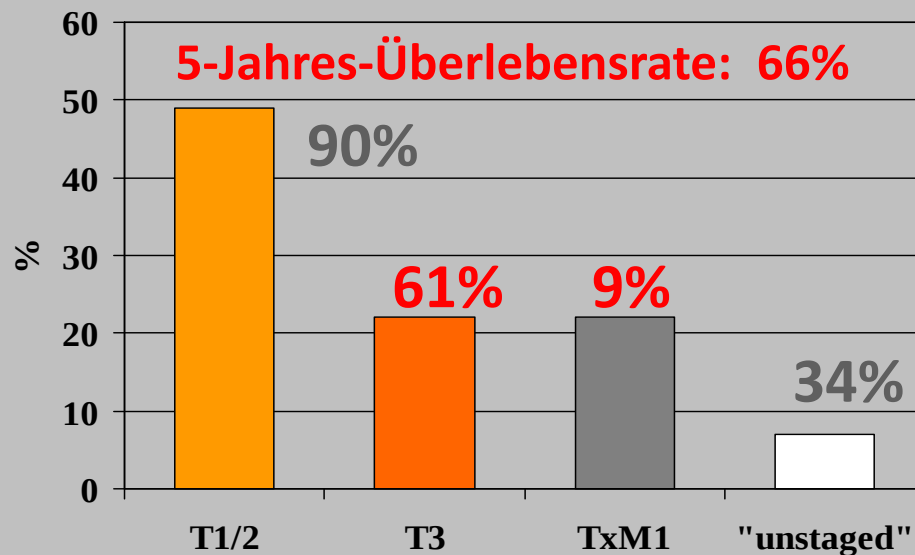
Systematik

- Prognose
- Adjuvante Therapie lokal-fortgeschrittener NZK
- Systemische Therapie metastasierter NZK
 - Studienergebnisse
 - Therapieempfehlungen
 - „Daily practice“
 - Einfluss des histologischen Subtyps
 - Kosten
 - Aktive Studien

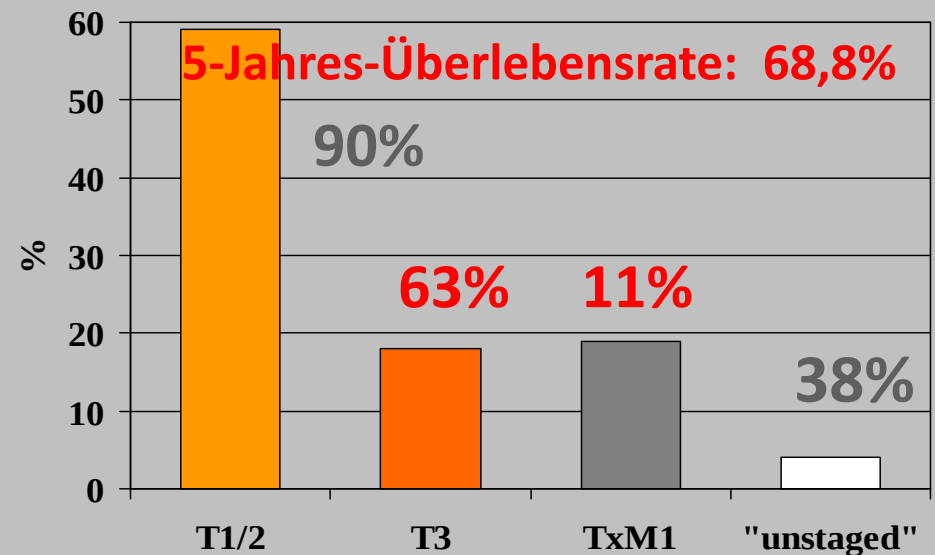
5-Jahres-Überleben und Stadium

1997-2002 vs. 1999-2006

5-Jahres-ÜL und Stadium USA 1997-2002



5-Jahres-ÜL und Stadium USA 1999-2006



Adjuvante Therapie lokal-fortgeschrittener NZK

Adjuvante Therapie des M0-NZK

Publizierte Studien

Autor/Jahr	Adjuvante Tx	Patienten (n)
Wood 2008	Oncophage [®]	604
Atzpodien 2005	IL-2 + IFN- α + 5-FU	203
Jocham 2004	Reniale [®]	379
Clark 2003	Interleukin-2	69
Messing 2003	Interferon-NL	283
Pizzocaro 2001	Interferon- α	247
Galligioni 1996	Vakzine	120
Pizzocaro 1987	MPA	120
Kjaer 1987	Radiatio	65

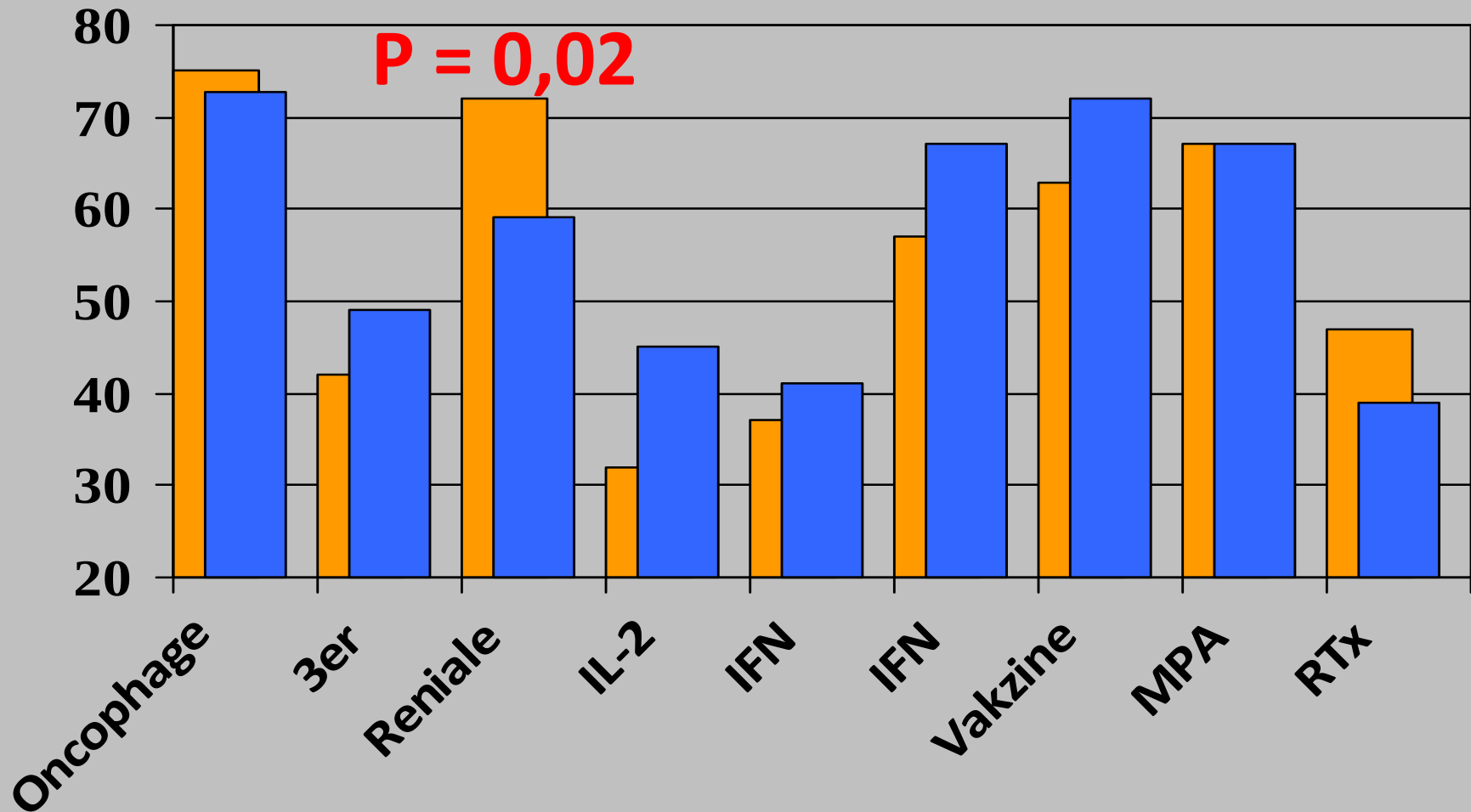
Adjuvante Therapie des M0-NZK

Definition „Risikokollektiv“

Autor/Jahr	Adjuvante Tx	Stadien
Wood 2008	Oncophage [®]	T3b-4 / T1-2G3-4 / N+
Atzpodien 2005	IL-2 + IFN- α + 5-FU	T3b-4 / T1-4N+ / M+R0
Jocham 2004	Reniale [®]	T2-3 (> 2,5 cm)
Clark 2003	Interleukin-2	T3b-4 / T1-4N+ / M+R0
Messing 2003	Interferon-NL	T3b-4 / T1-4N+
Pizzocaro 2001	Interferon- α	T3b-4 / T2-3N+
Galligioni 1996	Vakzine	T3a-b / T2-3N+
Pizzocaro 1987	MPA	T3b-4 / T1-4N+
Kjaer 1987	Radiatio	II/III

Adjuvante Therapie des M0-NZK

PFS (primärer Endpunkt)



Adjuvante Therapie des NZK

Aktive Studien I

Parameter	ASSURE	SORCE	S-TRAC
Wo ?	USA	Europa (D)	Europa (D)
Therapie	SOR vs. SUN vs. Placebo	SOR vs. SOR vs. Placebo	SUN vs. Placebo
Therapiedauer	1 Jahr	3 Jahre vs. 1+2 Jahre	1 Jahr
Kollektiv	T3-4 / T1-4 mit N+ o. R+ o. VI	Leibovich 3-8	High-risk (UISS)
Patientenzahl	1.332/1.923	1.656	228/856/600 (?)
Primärer EP	DFS	DFS	DFS
Ergebnisse	2016	2012 (?)	2011 (?)

Adjuvante Therapie des NZK

Aktive Studien (II)

Parameter	PROTECT
Wo ?	Weltweit (D)
Therapie	PAZO vs. Placebo
Therapiedauer	1 Jahr
Kollektiv	T2G3/4 oder T oder T1-4N1
Patientenzahl	1.500
Primärer EP	DFS
Ergebnisse	2016 (?)

Systemische Therapie metastasierter NZK

Neue Präparate (Stand 11/2010)

6 Medikamente mit Phase-III-Daten

<u>Suchbegriffe in clinicaltrials.gov</u>	<u>Studienzahl</u>
• Kidney cancer + Sunitinib:	136
• Kidney cancer + Sorafenib:	97
• Kidney cancer + Pazopanib:	25
• Kidney cancer + Bevacizumab:	96
• Kidney cancer + Temsirolimus:	32
• Kidney cancer + Everolimus:	60
• ...	...

Leitlinien

Wie therapieren ? (EAU 2010)

Behandlung	Risiko oder Vorbehandlung	Empfohlene Therapie
Erstlinien-Therapie	Geringes oder mittleres Risiko (Motzer)	
	Hohes Risiko (Motzer)	
Zweitlinien-Therapie	nach Zytokinen	
	nach VEGF-TKI	
	nach mTOR-Inhibitor	

Zytokintherapie

Prognose nach Therapie mit IFN- α

- 3 Risikogruppen

→ PFS: 8,3 vs. 5,1 vs. 2,5 Monate¹

→ OS: 30 vs. 14 vs. 5 Monate¹

→ OS: 28,6 vs. 14,6 vs. 4,5 Monate² (ext. Validierung)

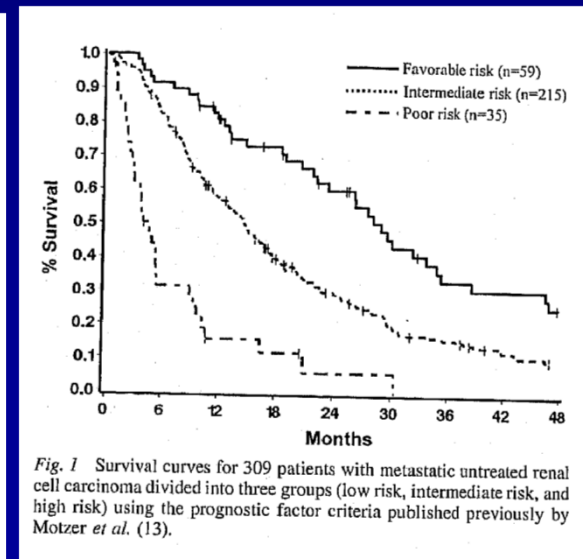
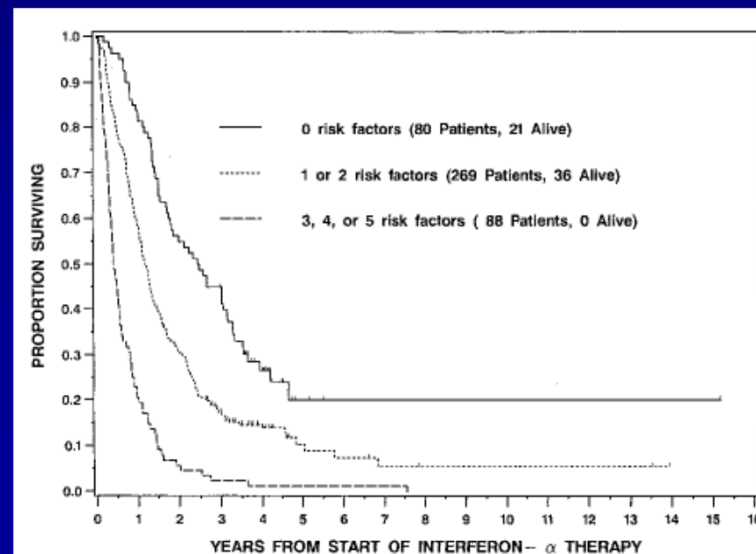
➤ AZ

➤ Hb

➤ Ca

➤ LDH

➤ Intervall



¹Motzer et al., J. Clin. Oncol. 2002; ²Bukowski et al., Clin. Cancer Res. 2004

Wirkung

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Zugelassene Präparate

Phase-III (1st line: good/intermediate risk)

Endpunkt	SUN vs. IFN	BEV + IFN vs. IFN 2007	BEV + IFN vs. IFN 2008	PAZO vs. Placebo
Medianes PFS (Monate)	11,2 vs. 5,1	10,2 vs. 5,4	8,5 vs. 5,2	11,1 vs. 2,8
CR/PR (%)				
Med. Überleben (Monate)				

Motzer et al., J. Clin. Oncol. 2009; Escudier et al., J. Clin. Oncol. 2010; Rini et al., J. Clin. Oncol. 2010; Sternberg et al., J. Clin. Oncol. 2010

Zugelassene Präparate

Phase-III (1st line: good/intermediate risk)

Endpunkt	SUN vs. IFN	BEV + IFN vs. IFN 2007	BEV + IFN vs. IFN 2008	PAZO vs. Placebo
Medianes PFS (Monate)	11,2 vs. 5,1	10,2 vs. 5,4	8,5 vs. 5,2	11,1 vs. 2,8
CR/PR (%)	39 vs. 12	31 vs. 12	26 vs. 13	32 vs. 4
Med. Überleben (Monate)				

Motzer et al., J. Clin. Oncol. 2009; Escudier et al., J. Clin. Oncol. 2010; Rini et al., J. Clin. Oncol. 2010; Sternberg et al., J. Clin. Oncol. 2010

Zugelassene Präparate

Phase-III (1st line: good/intermediate risk)

Endpunkt	SUN vs. IFN	BEV + IFN vs. IFN 2007	BEV + IFN vs. IFN 2008	PAZO vs. Placebo
Medianes PFS (Monate)	11,2 vs. 5,1	10,2 vs. 5,4	8,5 vs. 5,2	11,1 vs. 2,8
CR/PR (%)	39 vs. 12	31 vs. 12	26 vs. 13	32 vs. 4
Med. Überleben (Monate)	26,4 vs. 21,8*	23,3 vs. 21,3*	18,3 vs. 17,4*	(22,9 vs. 20,5)**

Motzer et al., J. Clin. Oncol. 2009;

Escudier et al., J. Clin. Oncol. 2010; Rini et al., J. Clin. Oncol. 2010; *P jeweils n.s.

Sternberg et al., J. Clin. Oncol. 2010; **Sternberg et al., ESMO 2010 (p = n.s.)

Leitlinien

Wie therapieren ? (EAU 2010)

Behandlung	Risiko oder Vorbehandlung	Empfohlene Therapie
Erstlinien-Therapie	Geringes oder mittleres Risiko (Motzer)	Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab + IFN- α
	Hohes Risiko (Motzer)	
Zweitlinien-Therapie	nach Zytokinen	
	nach VEGF-TKI	
	nach mTOR-Inhibitor	

Zugelassenes Präparat

Phase-III (1st line: poor risk)

Endpunkt	TEM vs. TEM + IFN vs. IFN
Medianes PFS (Monate)	5,5 vs. 4,7 vs. 3,1
CR/PR (%)	9 vs. 8 vs. 5
Med. Überleben (Monate)	10,9 vs. 8,1 vs. 7,3

Leitlinien

Wie therapieren ? (EAU 2010)

Behandlung	Risiko oder Vorbehandlung	Empfohlene Therapie
Erstlinien-Therapie	Geringes oder mittleres Risiko (Motzer)	Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab + IFN- α
	Hohes Risiko (Motzer)	Temsirolimus
Zweitlinien-Therapie	nach Zytokinen	
	nach VEGF-TKI	
	nach mTOR-Inhibitor	

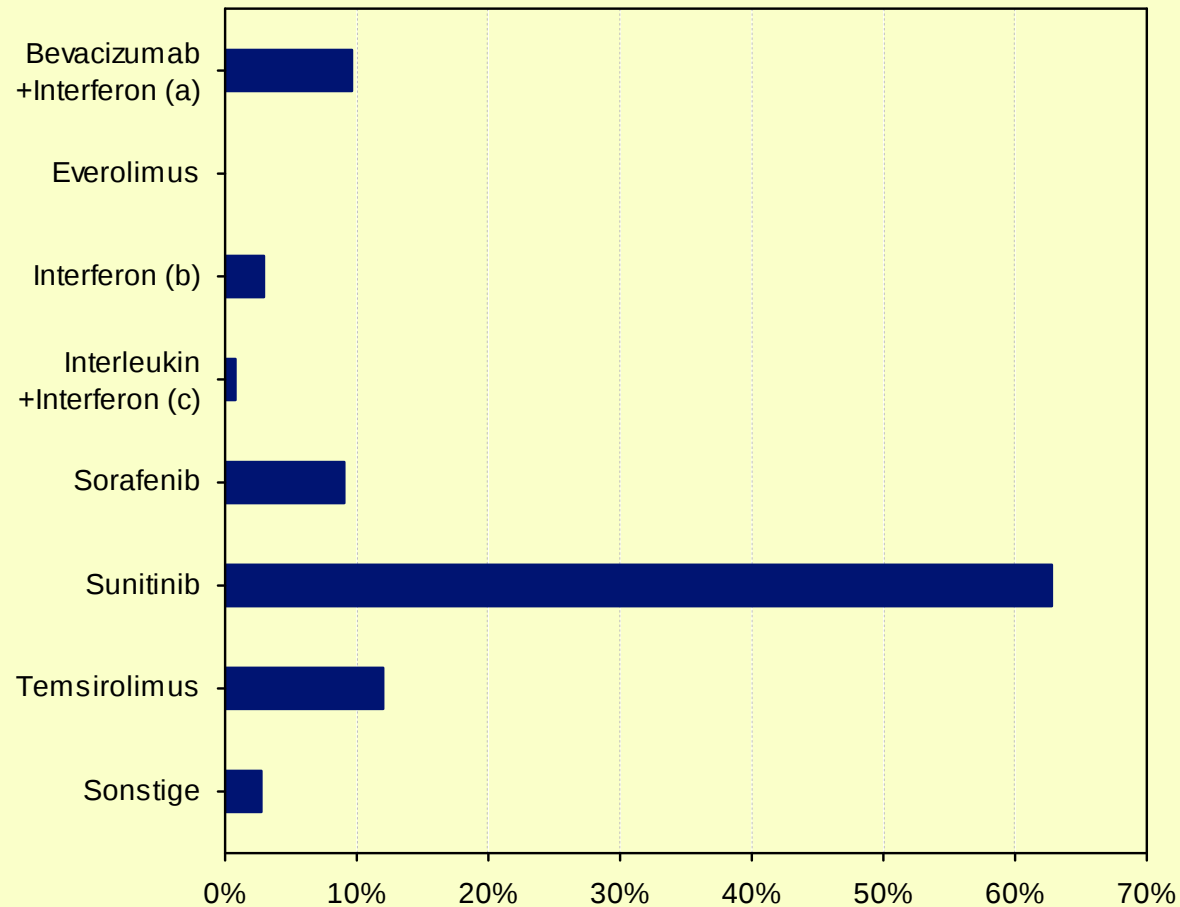


Abbildung 10 Relative Häufigkeiten eingesetzter Substanzen bzw. Kombinationen – 1. Therapielinie

Zeitraum 01.01.2007 - 15.05.2010, Anzahl Behandlungen = 509

a einschließlich Bevacizumab Monotherapie

b Zusammengefasst wurden Interferon alpha Monotherapie, Interferon alpha mit und ohne 5-FU und/oder Folinsäure, Interferon alpha plus Vinblastin.

c mit und ohne 5-FU und/oder Folinsäure

Zugelassene Präparate

Phase-III (2nd line)

Endpunkt	SOR vs. Placebo	EVER vs. Placebo	PAZO vs. Placebo
Medianes PFS (Monate)	5,5 vs. 2,8	4,9 vs. 1,9	7,4 vs. 4,2
CR/PR (%)			
Med. Überleben (Monate)			

Escudier et al., NEJM 2007; Motzer et al., Lancet 2008 und ASCO GU 2009
Sternberg et al., J. Clin. Oncol. 2010

Zugelassene Präparate

Phase-III (2nd line)

Endpunkt	SOR vs. Placebo	EVER vs. Placebo	PAZO vs. Placebo
Medianes PFS (Monate)	5,5 vs. 2,8	4,9 vs. 1,9	7,4 vs. 4,2
CR/PR (%)	10 vs. 2	1 vs. 0	30 vs. 3
Med. Überleben (Monate)			

Escudier et al., NEJM 2007; Motzer et al., Lancet 2008 und ASCO GU 2009;
Sternberg et al., J. Clin. Oncol. 2010

Zugelassene Präparate

Phase-III (2nd line)

Endpunkt	SOR vs. Placebo	EVER vs. Placebo	PAZO vs. Placebo
Medianes PFS (Monate)	5,5 vs. 2,8	4,9 vs. 1,9	7,4 vs. 4,2
CR/PR (%)	10 vs. 2	1 vs. 0	30 vs. 3
Med. Überleben (Monate)	17,8 vs. 15,2*	14,8 vs. 14,4*	(22,9 vs. 20,5)**

Escudier et al., NEJM 2007; Motzer et al., Lancet 2008 und ASCO GU 2009

*P jeweils n.s.

Sternberg et al., J. Clin. Oncol. 2010; **Sternberg et al., ESMO 2010 (p = n.s.)

Leitlinien

Wie therapieren ? (EAU 2010)

Behandlung	Risiko oder Vorbehandlung	Empfohlene Therapie
Erstlinien-Therapie	Geringes oder mittleres Risiko (Motzer)	Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab + IFN- α
	Hohes Risiko (Motzer)	Temsirolimus
Zweitlinien-Therapie	nach Zytokinen	Sorafenib, Pazopanib
	nach VEGF-TKI	Everolimus
	nach mTOR-Inhibitor	Klinische Studien

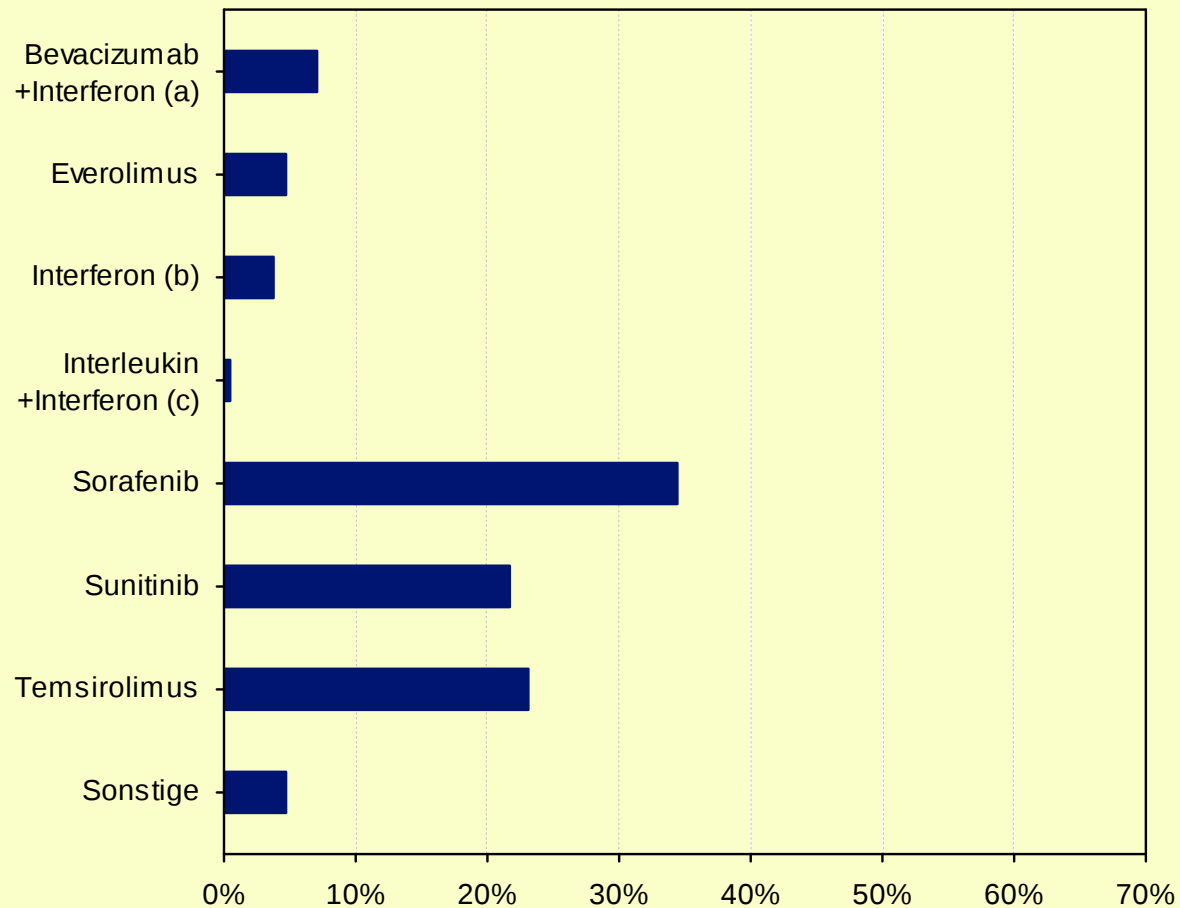


Abbildung 11 Relative Häufigkeiten eingesetzter Substanzen bzw. Kombinationen – 2. Therapielinie

Zeitraum 01.01.2007 - 15.05.2010, Anzahl Behandlungen = 212

a einschließlich Bevacizumab Monotherapie

b Zusammengefasst wurden Interferon alpha Monotherapie, Interferon alpha mit und ohne 5-FU und/oder Folinsäure, Interferon alpha plus Vinblastin.

c mit und ohne 5-FU und/oder Folinsäure

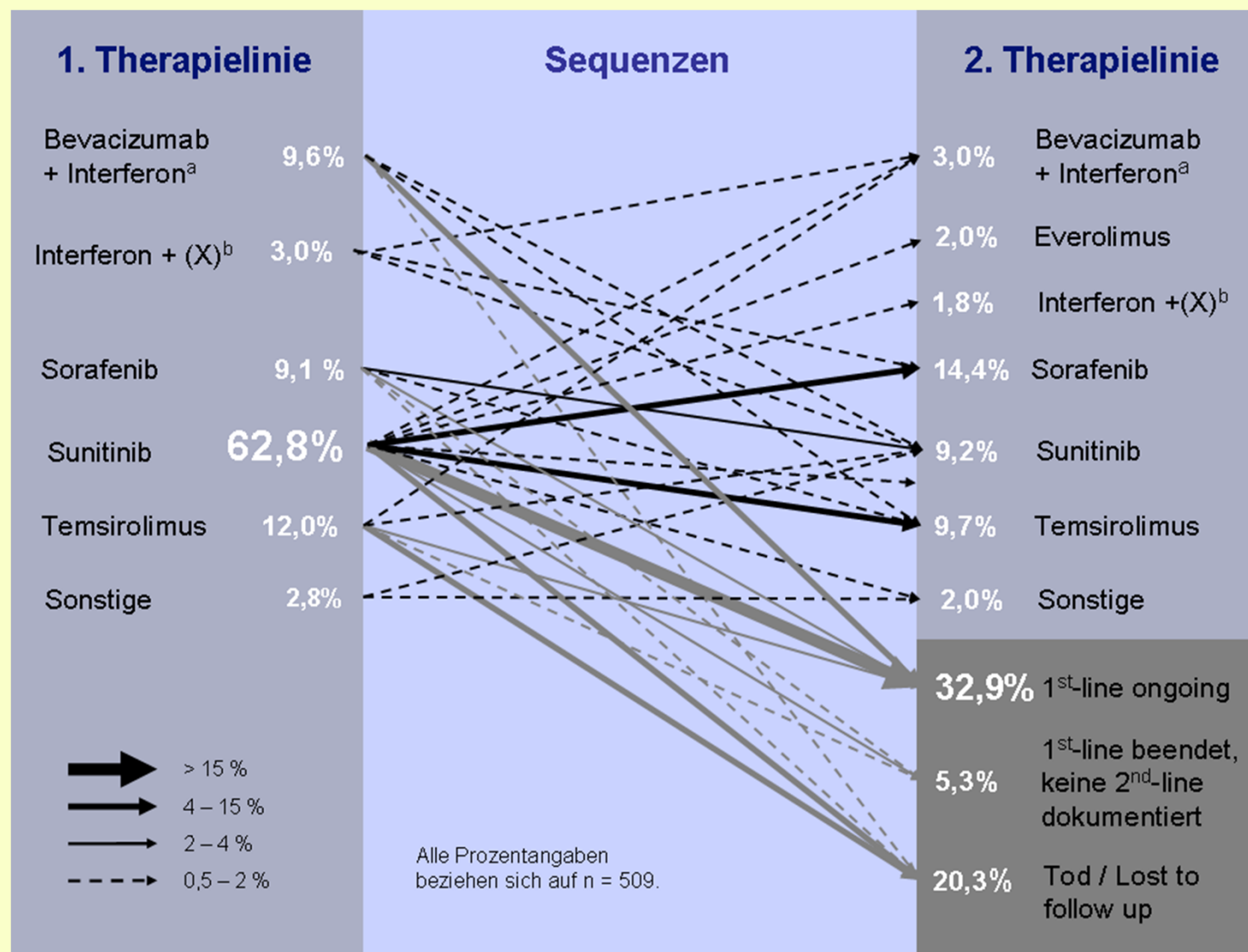


Abbildung 21 Therapiesequenzen

Alle Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl (n = 509) der Patienten.

^a einschließlich Bevacizumab Monotherapie

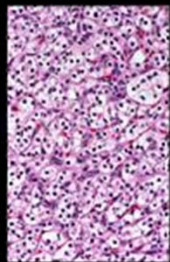
^b Zusammengefasst wurden Interferon alpha Monotherapie, Interferon alpha mit und ohne 5-FU und/oder Folinsäure, Interferon alpha plus Vinblastin und Interferon alpha plus Interleukin 2.

Histologischer Subtyp

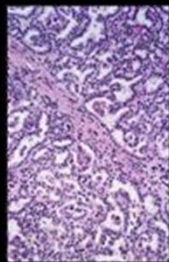
Histologischer Subtyp



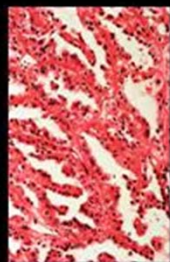
Human Renal Epithelial Neoplasms



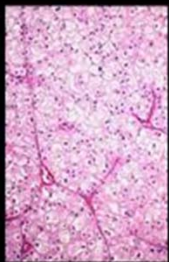
Clear Cell
75%



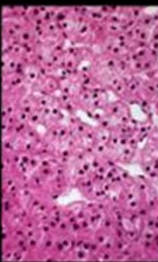
Papillary Type 1
5%



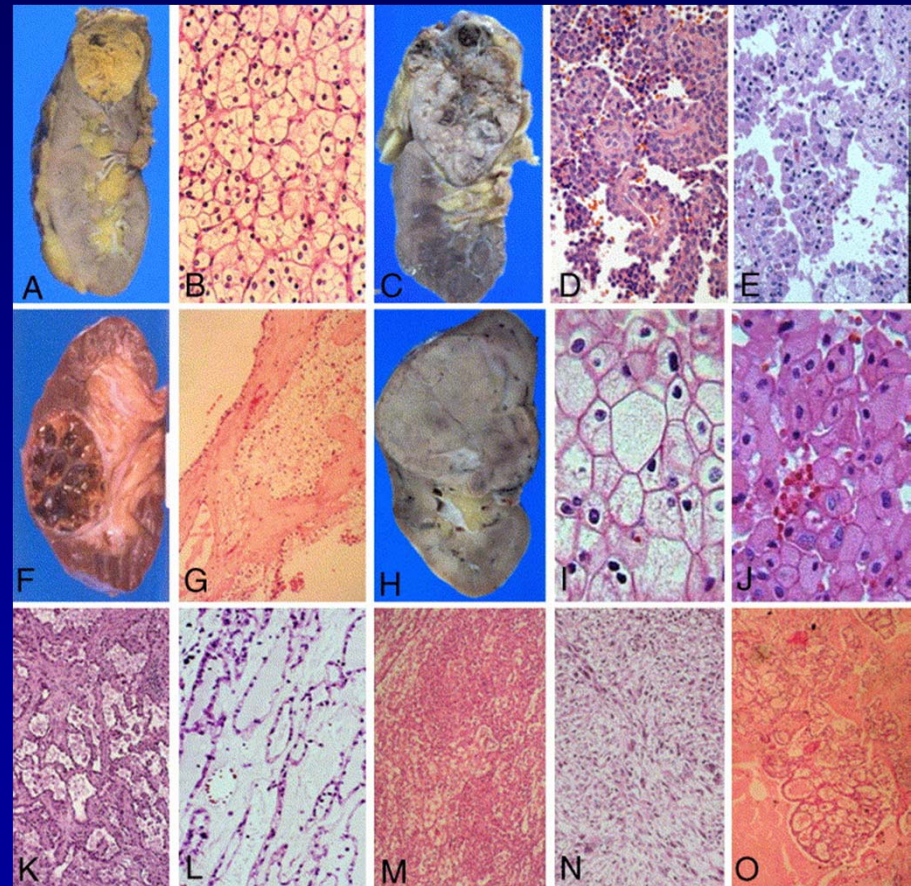
Papillary Type 2
10%



Chromophobe
5%



Oncocytoma
5%



M. Linehan, AUA News 2005; Lopez-Beltran et al., Eur. Urol. 2006

Histologischer Subtyp

Prognose (CSS und OS)

Subhistologie	CSS, HR (95% CI)	P	OS, HR (95% CI)	P
Klarzellig	1,0		1,0	
Papillär	0,49 (0,41-0,57)	<0,001	0,77 (0,69-0,85)	<0,001
Chromophob	0,31 (0,22-0,43)	<0,001	0,47 (0,38-0,57)	<0,001
Sarkomatoid	8,05 (7,11-9,12)	<0,001	6,14 (5,48-6,88)	<0,001
SammelrohrCa	3,38 (2,43-4,69)	<0,001	2,51 (1,84-3,41)	<0,001

Keegan et al., ASCO 2009 #5089; 21.258 Patienten (1996-2004) „stratified by stage“

Kosten

Zugelassene Präparate

Kosten

Substanz	Packungskosten	3-Monatskosten
Sunitinib	30 x 50 mg = 6.957 €	13.914 €
Sorafenib	112 x 200 mg = 4.826 €	14.487 €
Pazopanib	60 x 200 mg 4.630,43 €	13.891 €
Temsirolimus	1 x 30 mg = 1.109 €	13.308 €
Everolimus	90 x 10 mg = 4.762 €	14.286 €
Bevacizumab	1 x 400 mg = 1.590 €	19.080 €
Interferon- α	30 x 9 Mio E = 3.094 €	Ca. 4.000 €

Aktive Studien

Studien

Aktuelle Studien (auch in D) I

- Erstlinientherapie
 - COMPARZ (PAZO vs. SUN)
- Sequenztherapie
 - SWITCH (SUN → SOR vs. SOR → SUN)
 - RECORD-3 (EVER → SUN vs. SUN → EVER)

Studien

Aktuelle Studien (auch in D) II

- Zweitlinientherapie
 - SUN, nach Versagen TEM vs. SOR
- Kombinationstherapie
 - INTORACT (BEV + TEM vs. BEV + IFN)
 - RECORD-2 (BEV + EVER vs. BEV + IFN)

Nierenzellkarzinom

Fazit I

- Lokal-fortgeschrittene NZK werden primär operativ behandelt
- Aufgrund des relevanten Rezidivrisikos wäre eine adjuvante Therapie sinnvoll
- Derzeit besteht „nur“ die Möglichkeit eine adjuvante Therapie im Rahmen von Studien durchzuführen

Nierenzellkarzinom

Fazit II

- Metastasierte NZK werden u.U. operativ behandelt
 - Palliative Nephrektomie, Metastasen-OP
- Systemische Therapie mit aktuell 6 Präparaten
 - Sunitinib (p.o. TKI gegen VEGF u.a.)
 - Sorafenib (p.o. TKI gegen VEGF u.a.)
 - Pazopanib (p.o. TKI gegen VEGF u.a.)
 - Bevacizumab (i.v. Ak gegen VEGF)
 - Temsirolimus (i.v. Inhibitor von mTOR)
 - Everolimus (p.o. Inhibitor von mTOR)

Nierenzellkarzinom

Fazit III

- Sequenztherapie ? (Studie !)
- Kombinationstherapie ? (Studie !)
- Klinische Sondersituationen
 - nichtklarzelliger Subtyp ? (Studie !)
 - hohes Alter
 - ...
- Kosten
 - hoch
 - Zulassungsstatus beachten