



Individualisierte, moderne Tumorthherapie anhand von Fallbeispielen

S. Foller

Urologische Klinik, Universitätsklinikum Jena

Potentielle Interessenskonflikte

Honoraria

Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, MSD,
Ipsen Pharma, Merck Pfizer

Consulting/advisory

AstraZeneca, MSD, Merck Pfizer, Roche,
Bristol-Myers Squibb

adjuvante Therapie des high risk NCC

Pembrolizumab adjuvant beim ccRCC

November 1, 2023 6:30 am ET

KEYTRUDA is the first therapy to show a statistically significant improvement in OS as adjuvant therapy in patients with RCC at a higher risk of recurrence following nephrectomy

New OS results build on the significant disease-free survival benefit previously reported from the KEYNOTE-564 trial

- DFS was primary endpoint (HR 0,68, FU 23,9 Monate)
- OS was key secondary endpoint

- einzige zugelassene adj. Therapie beim NCC
- zugelassen seit 01/2023
- unabhängig vom PD-L Status
- Gabe über 1 Jahr

>> Aber wer profitiert nun genau von einer adjuvanten Therapie?

Prespecified* Disease Risk Categories

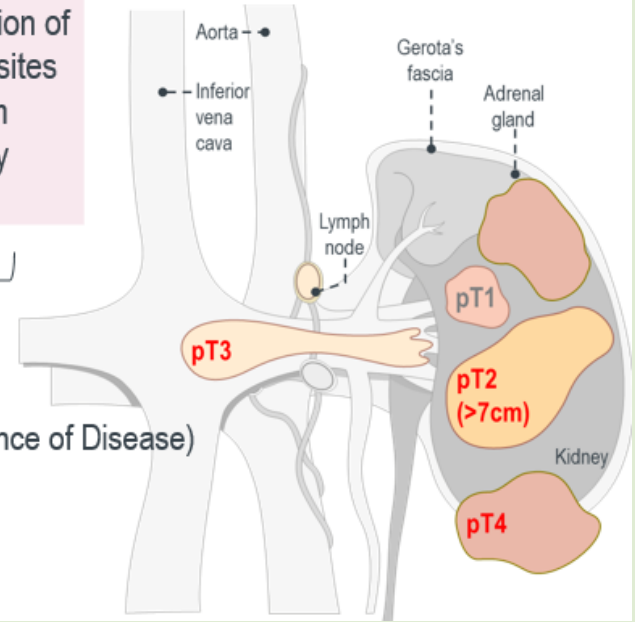
Intermediate-high risk		High risk		M1 NED
pT2 <6%	pT3 >80%	pT4 ~2%	Any pT ~6%	~6%
Grade 4 or sarcomatoid	Any grade	Any grade	Any grade	NED after resection of oligometastatic sites ≤1 year from nephrectomy
N0	N0	N0	N+	
M0	M0	M0	M0	

>7cm + Histologie (G4 / Sarcomatoid)

Invasive Tumore (Vene / Nachbar-Organ)

Lymphknotenbeteiligung

M1 NED (No Evidence of Disease)

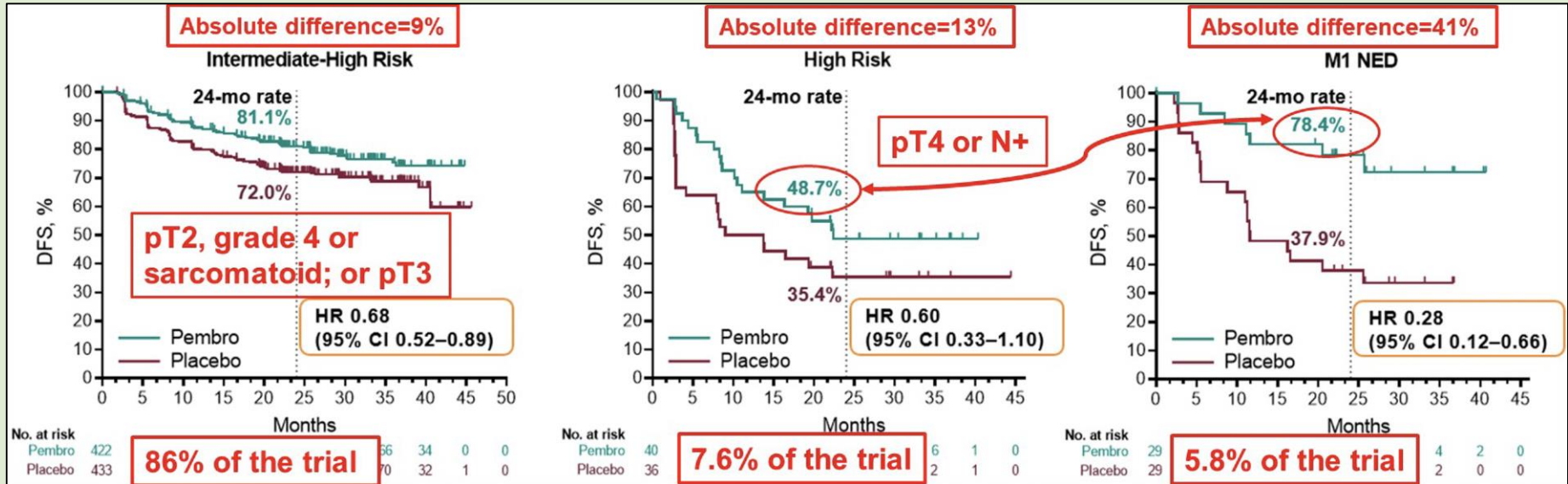


Choueiri TK et al. Presented at ASCO 2021; abstract LBA5.

*keine internat. Kategorie; von MSD gewählt

Pembrolizumab adjuvant beim ccRCC

Subgruppenanalysen krankheitsfreies Überleben

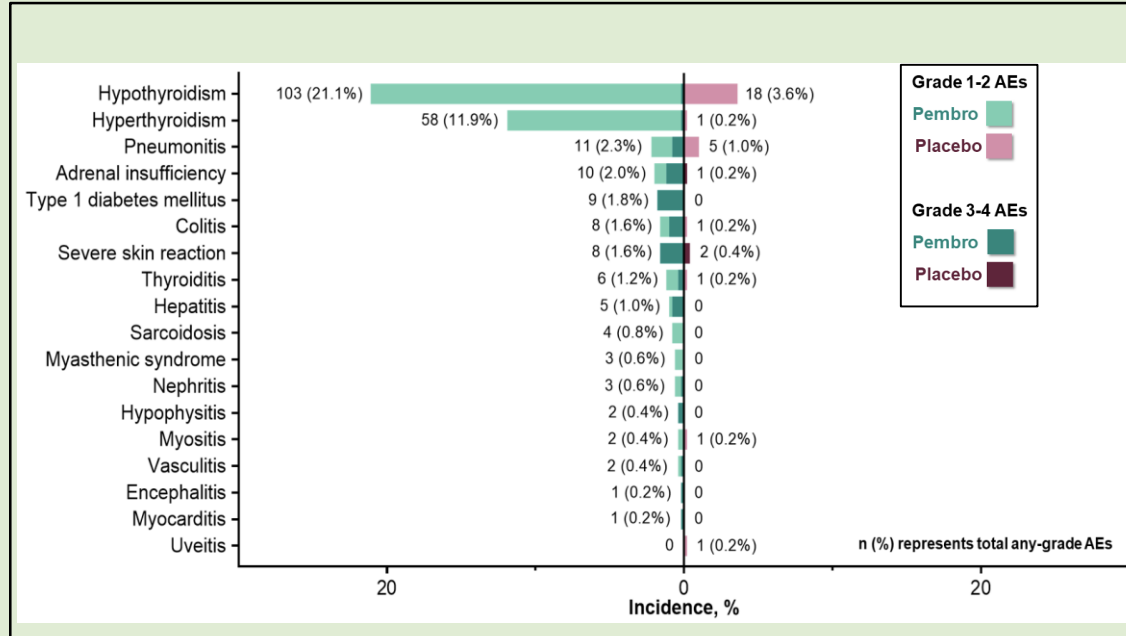


PD-L1 Status nicht prädiktiv

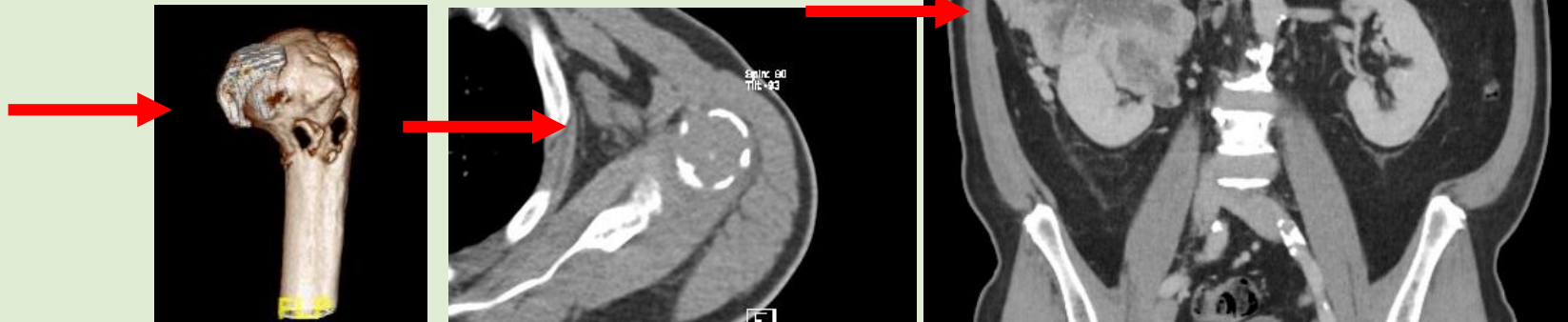
Pembrolizumab adjuvant beim ccRCC

Updated Analysis (30.1 mo)

Participants with ≥1 AE, n (%)	Pembro Arm (N = 488)	Placebo Arm (N = 496)
All-cause AEs	470 (96.3%)	453 (91.3%)
Grade 3–5	157 (32.2%)	88 (17.7%)
Led to treatment discontinuation	103 (21.1%)	11 (2.2%)
Led to death	2 (0.4%)	1 (0.2%)
Serious all-cause AEs*	101 (20.7%)	57 (11.5%)
Led to treatment discontinuation	49 (10.0%)	5 (1.0%)
Treatment-related AEs	386 (79.1%)	265 (53.4%)
Grade 3–4	91 (18.6%)	6 (1.2%)
Led to treatment discontinuation	89 (18.2%)	4 (0.8%)
Led to death	0	0
Immune-mediated AEs^b	170 (34.8%)	29 (5.8%)
Grade 3–4	43 (8.8%)	3 (0.6%)
≥40 mg/day) systemic steroids	37 (7.6%)	3 (0.6%)



- OA-Schmerzen, V.a. OA# 03/2021
- CT linke Schulter 03/2021: maligner Knochentumor Humerus links
- Ausbreitungsdiagnostik CT 03/2021: Nierentumor rechts, fragliche pulmonale Herde, Humerusmetastase supkapital links
- Skelett-SPECT: keine weiteren susp. Befunde
- ND: art. Hypertonie, Hyperthyreose, D.m.II



- Z.n. Humerus-Bx: ccNCC-Met bestätigt
- Tumorboard: R0 Resektion anstreben (1. Humerus, 2. Niere)
- Z.n. Metastaseembolisation und intraartikulärer Resektion Humerus (R0), Humerusersatz/Endoprothese 04/2021
- Z.n. transp. Tu-Nephrektomie rechts, paracavaler LA 06/2021



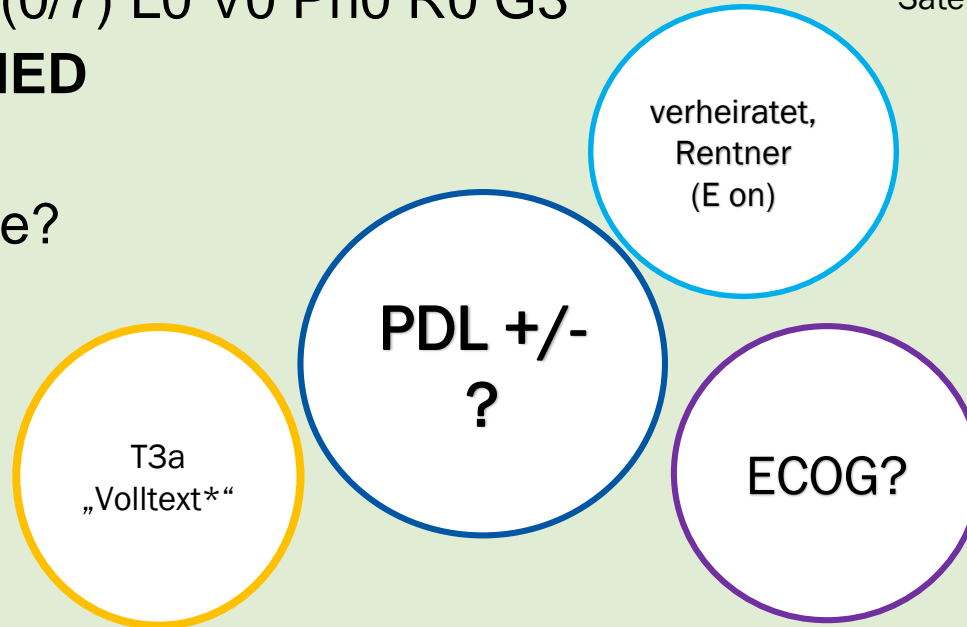
Männlich, 69 J.

ccNCC pT3a pN0 (0/7) L0 V0 Pn0 R0 G3

Postop. CT: M1 NED

Adjuvante Therapie?

*Infiltration des perirenaln Fettgewebes und Tumorknötchen bzw. Satelliten im Fettgewebe.



verheiratet,
Rentner
(E on)

PDL +/-
?

ECOG?

- höchstes Risiko
- durch oss. Met. ungünstige Prognose
- ohne messbare Läsion postop

KEINE 1st line Therapie!



- höchstes Risiko
 - durch oss. Met. ungünstige Prognose
 - ohne messbare Läsion postop
- KEINE 1st line Therapie!

Adjuvante Monotherapie vs.

Zuwarten & dann Kombinationstherapie?

Nachsorge-CT 01/2022 Lebermetastase

02/2022 Beginn CPI/TKI



adjuvante Therapie des high risk NCC



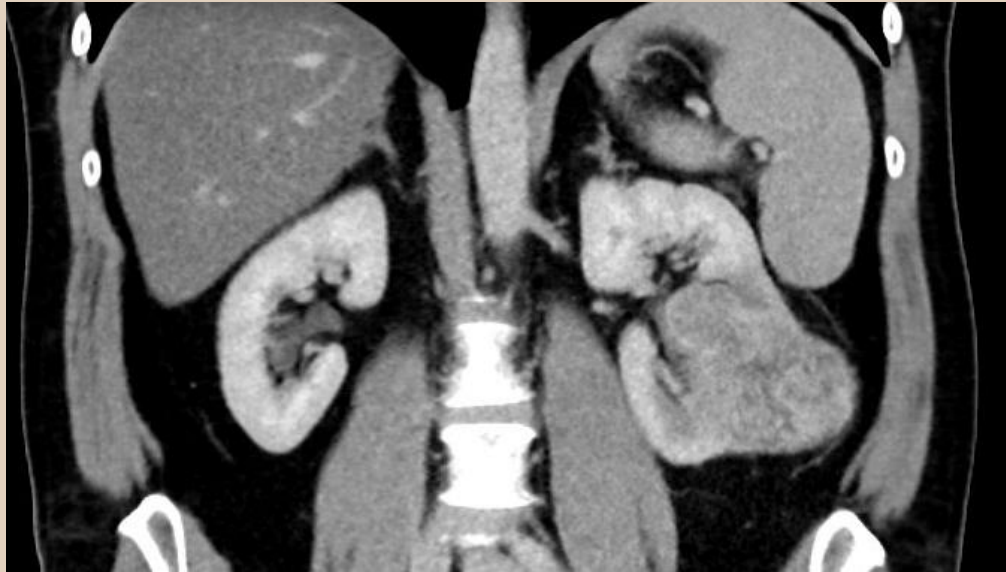
Möglichkeiten kennen



Chancen & Risiken abwägen

Individuelle Bildgebung beim NCC

Klarzelliges Nierenzellkarzinom pT2a, pNx, L0, V0, Pn0, R0, G2
Z.n. lumbaler Heminephrektomie links am 06.07.2021



TB: Adjuvante Immuntherapie lediglich i.R. Studie möglich, hierfür Einschlusskriterium bei pT2a mind. G3 nicht erfüllt, somit tumorspezifische Nachsorge.

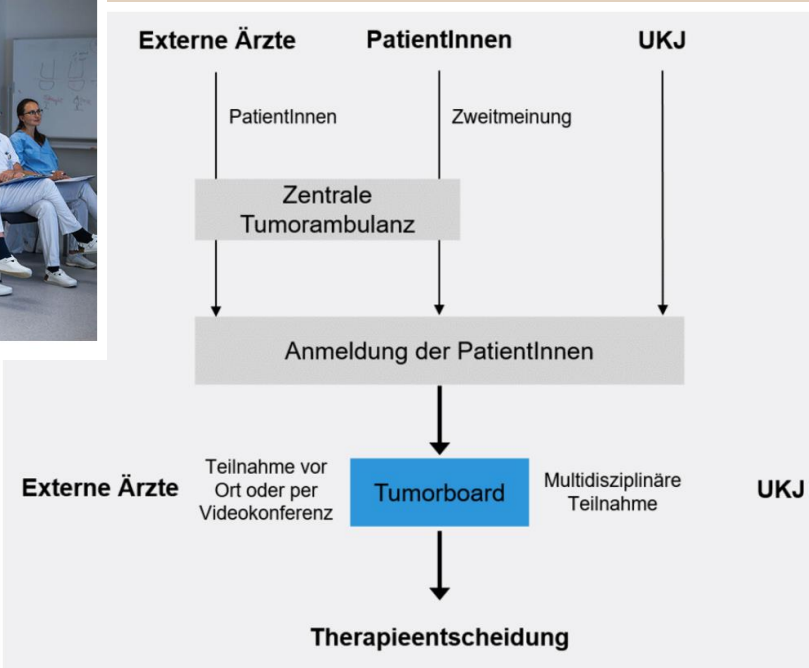
Tumorkonferenzen am UniversitätsTumorCentrum Jena

In wöchentlich 11 UKJ-internen und 4 telemedizinischen Tumorkonferenzen mit umliegenden Krankenhäusern werden Diagnostik und Therapie aller Tumorpatienten interdisziplinär besprochen. Die Anmeldung zu den UKJ-internen Tumorkonferenzen erfolgt über das [digitale Anmeldeformular](#). Das UTC bietet niedergelassenen Ärzten und anderen Krankenhäusern an, ihre Patienten hier persönlich oder telefonisch vorzustellen.



Google: „Uni Jena Tumorboards“ (Website des UniversitätsTumorCentrum Jena)

Urologische Tumorkonferenz: mittwochs ab 13:30



Google: „Uni Jena Tumorboards“ (Website des UniversitätsTumorCentrum Jena)

Urologische Tumorkonferenz: mittwochs ab 13:30

Anmeldung zum Interdisziplinären Tumorboard



Nutzen Sie zur Anmeldung bitte unser [digitales Anmeldeformular!](#)

Bei Fragen erreichen Sie uns telefonisch oder per E-Mail:

Tel: +49 3641 - 9 32 53 01

 Tumorzentrum@med.uni-jena.de

Aktueller ECOG-Status - bitte auswählen *

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4

Krankenkassendaten:

Kassenname *

Versicherungsnummer *

Tumorboard - bitte auswählen *

- Kopf-Hals-Tumorboard (Mo)
 - Thoraxchirurgisches Tumorboard (Mo)
 - Allgemein-, Viszeralmedizinisches Tumorboard, inkl. Schilddrüse (Mo)
 - Sarkomboard (Mo)
 - Dermatoonkologisches Tumorboard (Mo)
 - Urologisches Tumorboard (Mi)
 - Gynäkologisches Tumorboard (Mi)
 - Molekulares Tumorboard (Mi, 14-tägig)**
 - Hepatopankreatobiliäres Tumorboard (Do)
 - Hämatologisches Tumorboard (Do)
 - Neuroonkologisches Tumorboard (Do)

Keine ausgewählt

Keine ausgewählt

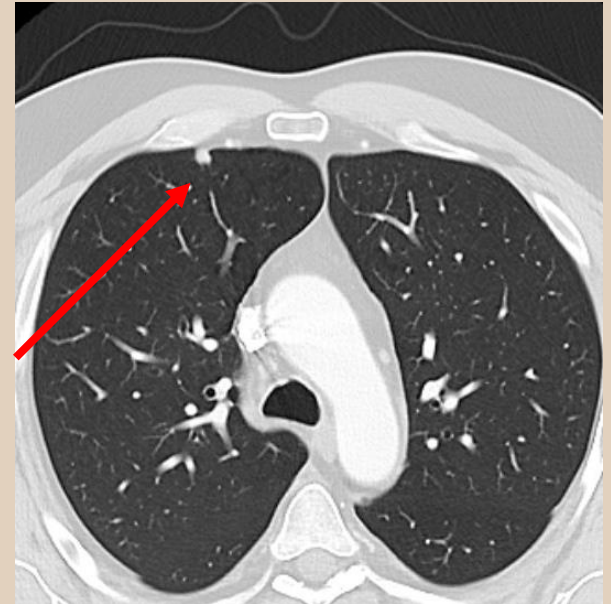
Keine ausgewählt

Keine ausgewählt

Z.n. pulm. **MTS-Resektion** inkl. sys.
Lymphknotenresektion am **02.08.2022** rechts und
am **23.8.2022** links

Erneute Diskussion einer adjuvanten Therapie?

- > CPS 45, TPS 15%, IC 15 % (Niere)
- > CPS 35, TPS 15%, IC 10 % (Pulmo)



- > adj. Therapie besprochen & von Patient gewünscht
- > adj. Kombinationstherapie i.R. klinischer Studie avisiert (MK 6482-022)

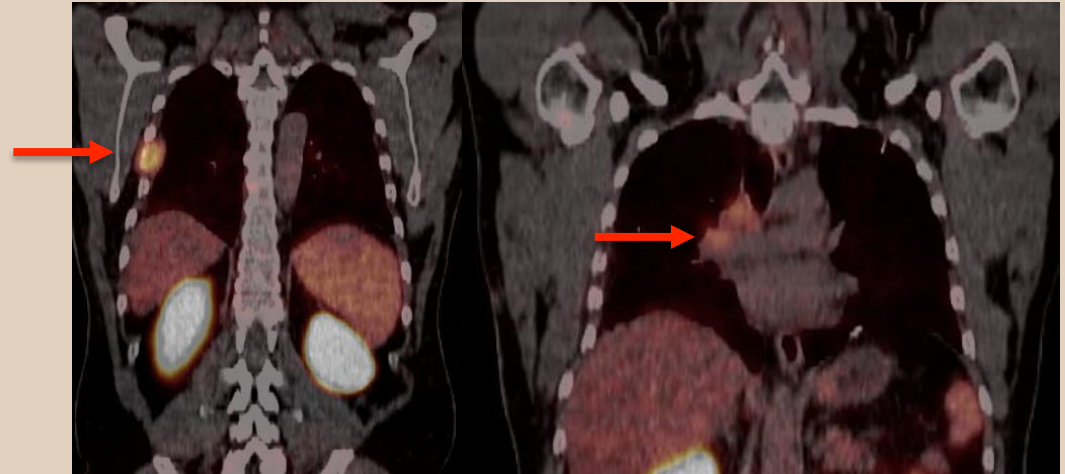
Re-Staging i.R. Screening:

CT TAB 11.11.22: progrediente mediastinale LK!

Diskussion interdisziplinär (HTC, Uro, Radiol.): Reaktiv DD Metastasen?

PSMA-PET-CT 01.12.22:

oligofokale ossäre Metastasen
(Rippen, Humerus, BWK 8, Os
ilium), hiläre LK-Metastasen,
Weichteilmetastase ICR rechts



Onkologie 2023 · 29:592–598
<https://doi.org/10.1007/s00761-023-01331-y>
Angenommen: 7. Februar 2023
Online publiziert: 22. März 2023
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2023



Aktuelle nuklearmedizinische Entwicklungen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

Sophie C. Kunte¹ · Johannes Toms¹ · Stephan T. Ledderose² · Adrien Holzgreve¹ · Peter Bartenstein¹ · Christian G. Stief³ · Jozefina Casuscelli³ · Severin Rodler³ · Marcus Unterrainer⁴ · Michael Staehler³ · Lena M. Unterrainer¹

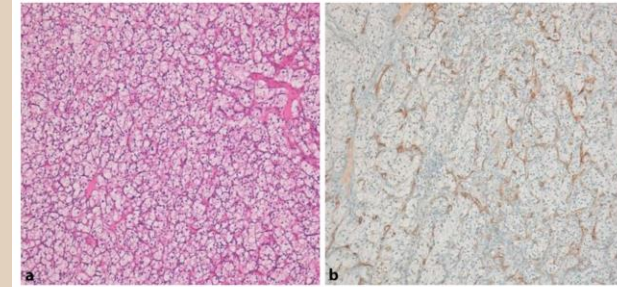


Abb. 2 ▲ Expression des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA) verschiedener histologischer Subtypen des NCC. Exemplarische a histologische Abbildung eines klarzelligen NCC (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, HE) mit deutlicher Reaktivität in der b PSMA-Immunhistochemie im Bereich der tumorassoziierten Neovaskularisation (Vergr. 10:1)

- Eignung: **zielgerichtet auf PSMA**, ggf. FAPI, SSTR-, cMET-Liganden
- PSMA nicht nur von Prostatazellen exprimiert sondern auch im Rahmen Neovaskularisation anderer Tumore (beim NCC abhängig vom Subtyp: ++cc und chromophb, -papillär)
- Theranostik? (FAPI, cMET)
- Entscheidung je nach Verfügbarkeit bzw. ggf. Studien
- FDG untergeordnete Rolle aufgrund NCC-Eigenschaften



Resektion eines Befundes an der Kopfhaut (NCC-Met!) am 08.12.2022

IMDC?

prinzipiell favorable risk

- ED bis Beginn system. The >1 Jahr (...)
- allenfalls 1 Pkt für ED bis ED Met (genau 1 Jahr)

Einleitung Kombinations-Systemtherapie:

- Lenvatinib seit 10.12.2022
- 1. Gabe Pembrolizumab am 13.12.2022 (aktuell 3 gaben erhalten)

Einleitung Kombinations-Systemtherapie:

- Lenvatinib seit 10.12.2022
- 1. Gabe Pembrolizumab am 13.12.2022 (aktuell 3 gaben erhalten)

...CT 05/2023...

- bekannte Lymphknotenmetastasen **größenregredient**
- bekannte ossäre Metastasen **größenkonstant**, teils mit gering zunehmender randständiger Sklerosierung, DD Therapieeffekt
- keine neue metastasensuspekte Läsion

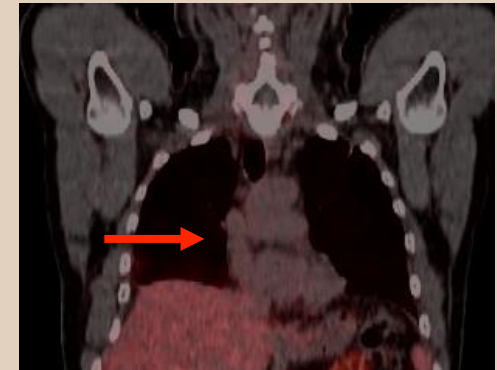
CT 04.10.2023

- neu abgrenzbare metastasensuspekte Raumforderung der linken **Nebenniere** (=> Neu abgrenzbare Raumforderung der linken Nebenniere ca. 43 x 15 mm mit variablem KM-Enhancement (Serie 305, Image 38))
- konstante Lymphknoten mediastinal, hilär und paraaortal
- hypodense Läsion im Lebersegment VII DD **metastasensuspekt**
- hypodense Läsion im Lebersegment VII ca. 12 x 8 mm mit Dichtewerten bis zu 57HE (Serie 303, Image 62)
- konstante Knochenmetastasen ohne wesentliche Befunddynamik



PSMA-PET-CT 17.10.2023

- gutes Therapieansprechen der vorbekannten Metastasen
- keine neuen PSMA-positiven Metastasen
- nahezu vollständig regrediente PSMA-Expression der vorbekannten ossären und lymphogenen Metastasen
- insbesondere die CT-morphologisch suspekten Befunde der linken NN und der Leber (Segment VII) weisen keinen gesteigerten PSMA-Besatz auf



>> Fortführung der Therapie

Individuelle Bildgebung beim NCC



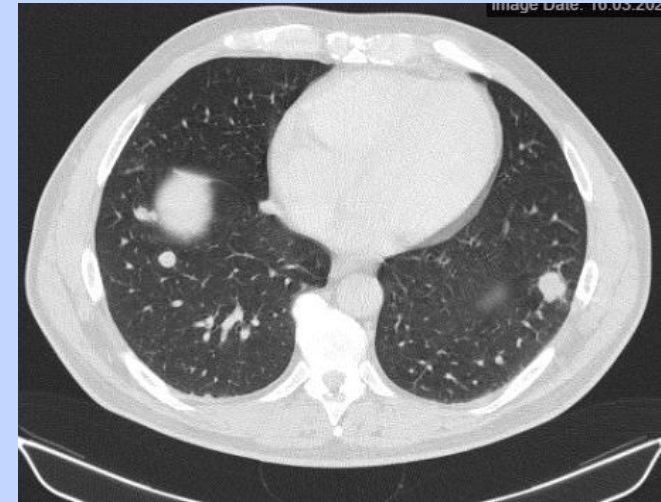
Ressourcen nutzen



Patienten über off-label informieren

Multimodale Konzepte mRCC

lokal fortgeschrittenes, lymphogen, pulmonal und hepatisch met. NCC, ED 03/2021



7.5	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Zur Auswahl der Erstlinientherapie sollen das IMDC-Risiko (günstig, intermediär oder ungünstig) und patientenindividuelle Faktoren berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	


Tabelle 11: Prognosekriterien zur Bestimmung der Risikogruppe (nach Heng 2013)

IMDC-Kriterien
Performance Status < 80 %
Intervall von Diagnose bis zur Systemtherapie < 1 Jahr
Hämoglobin unterhalb des Normwertes
Hyperkalziämie
Neutrophile oberhalb des Normwertes
Thrombozyten oberhalb des Normwertes
Quelle: [82]

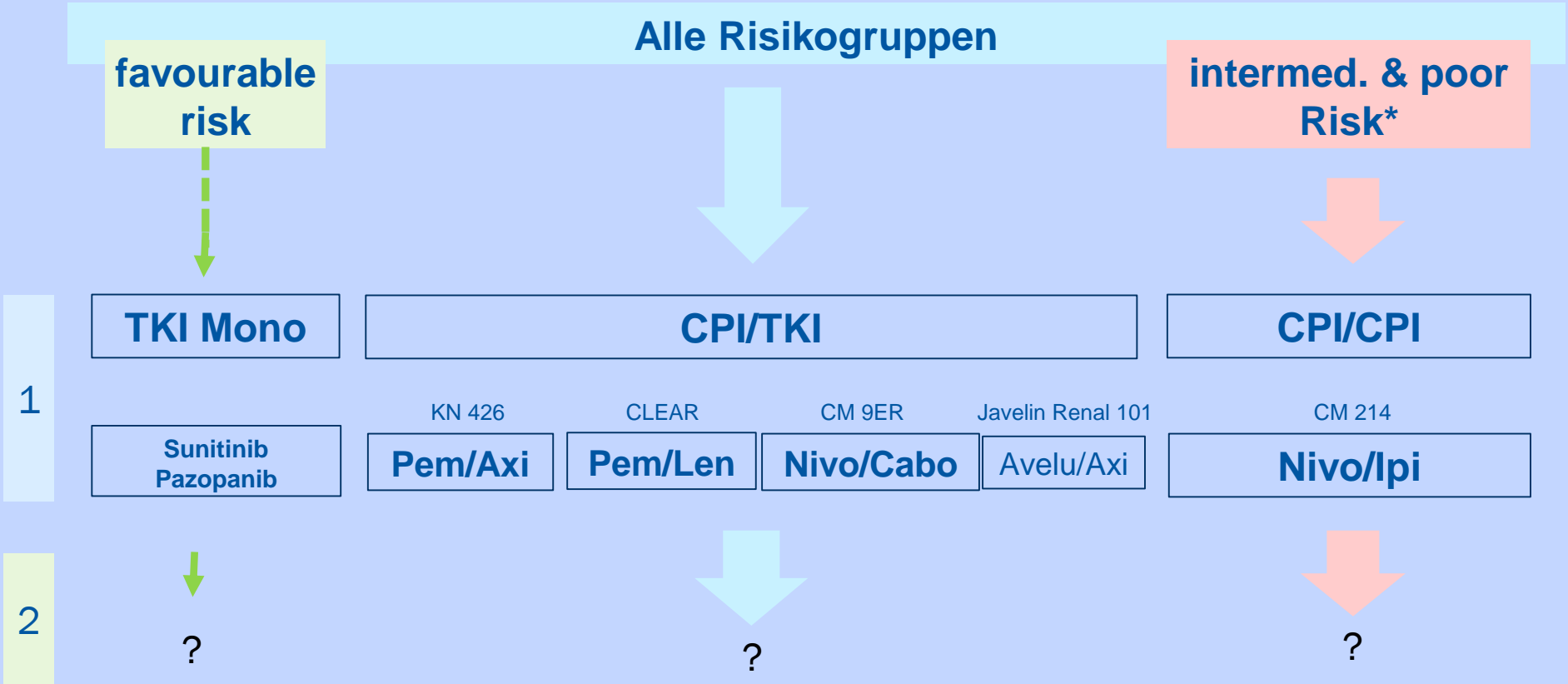
Tabelle 12: Prognose nach Risikogruppe in der Erstlinientherapie

Prognose nach IMDC-Kriterien	Medianes Gesamtüberleben
Gutes Risikoprofil (0 Risikofaktoren)	43,2 Monate
Intermediäres Risikoprofil (1-2 Risikofaktoren)	22,5 Monate
Ungünstiges Risikoprofil (\geq 3 Risikofaktoren)	7,8 Monate
Quelle: [82]	

Tabelle 10: Prognosekriterien zur Bestimmung der Risikogruppe [118]

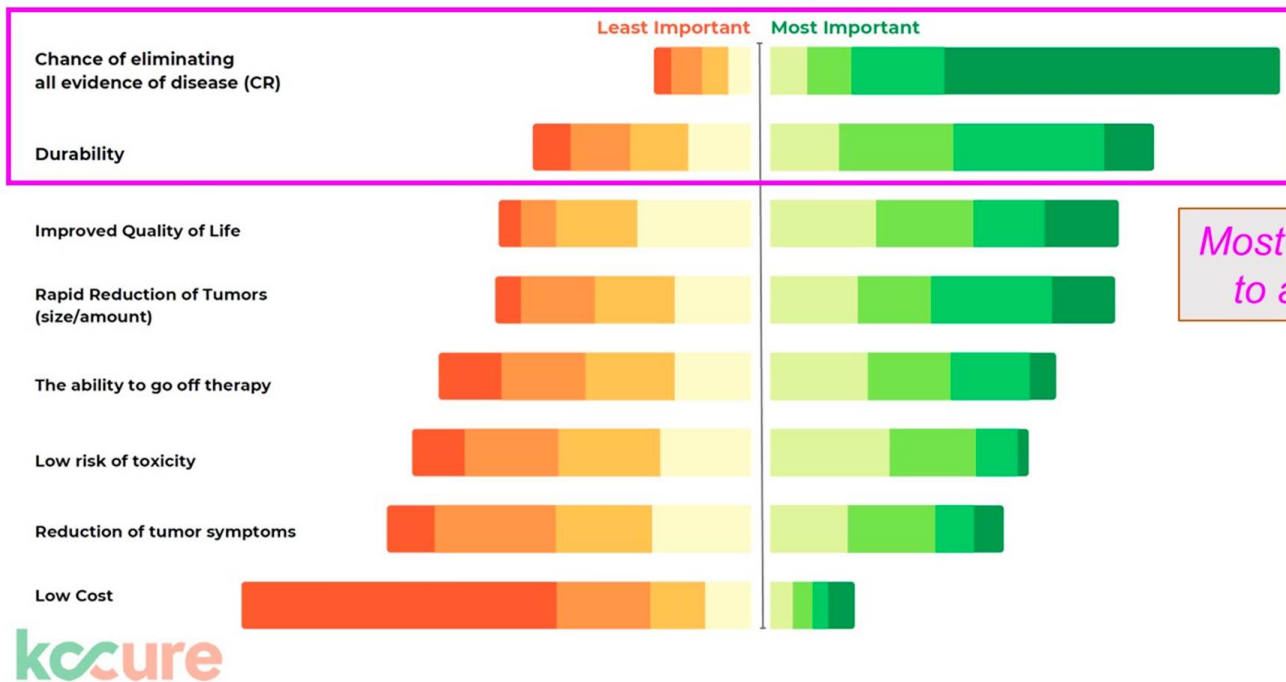
IMDC-Kriterien	
Performance Status < 80 %	-
Intervall von Diagnose bis zur Systemtherapie < 1 Jahr	+
Hämoglobin unterhalb des Normwertes	+
Hyperkalziämie	-
Neutrophile oberhalb des Normwertes	+
Thrombozyten oberhalb des Normwertes	+

poor risk



*bei Kontraindikationen für eine Kombination mit CPI: alternativ Pazopanib (intermed) oder Cabozantinib (intermed/poor) Mono

What's next? Patient perspective on goals of systemic therapy for advanced RCC



Most patients want to aim for cure

Battle, ASCO 2023.

RCC 1L Combination Studies with significant OS benefit (vs. SUNI) + Triplet information (vs. IPI+NIVO)

IO/IO and IO/TKI Information selected for approved IMDC groups	CheckMate-214 IPI + NIVO [intermediate/poor]	KEYNOTE-426 PEM + AXI	CheckMate-9ER NIVO + CABO	CLEAR/KEYNOTE-581 PEM + LEN	COSMIC-313 IPI + NIVO + CABO [intermediate/poor]
mFU, month	55 ¹ (first FU 25) ²	67.2 ³ (first FU 12.8) ⁴	44.0 ⁵ (first FU 18.1) ⁶	49.8 ⁷ (IA3 FU 27) ⁸	20.2 ⁹
mOS, month; HR	48.1; HR 0.65 (NR; HR 0.63)	47.2; HR 0.84 (NR; HR 0.53)	49.5; HR 0.70 (NR, HR 0.60)	53.7; HR 0.79 (NR, HR 0.47) ⁸	na.
mPFS, month; HR HR, intermediate (I) poor (P)	11.2; HR 0.74 I/P: see above I: na. P: na.	15.7; HR 0.69 I/P: HR 0.68 I: na. P: na.	16.6; HR 0.58 I/P: 0.55 I: 0.61 P: 0.38	23.9; HR 0.47 I/P: HR 0.43 I: na. P: na.	16.9; HR 0.74 ¹³ I/P: see above I: 0.68 P: 0.93
mPFS2, month; HR favorable (F)	na.	40.1; HR 0.63 ¹¹ F: 46.0; HR 0.68	na.	NR; HR 0.50 ¹² F: NR; HR 0.57	na.
ORR, %	41.9	56.8	55.7	71.3	43.0
CR, %	10.4 (9.4)	10.9 (5.8)	12.4 (8.0)	18.3 (16.1)	3.0
PD, %	19.3	15.0	6.2	5.4	8.0
mDOR, month	NR	23.6	23.1	26.7	NR
ITT IMDC Risk Groups Fav Inter Poor, %	23 61 17	32 55 13	23 58 19	31 59 9	0 75 25

CAVE: cross study comparisons are not valid

Information is based on most recent data update/longest median follow-up data (see mFU row); [Effective June 2023]; na.: not available

§ CLEAR IA2 Analysis (mFU 17.4 mo), Motzer et al. NEJM Feb 2021 Supplement; ¶ Enrollment into the NIVO+IPI+CABO arm was discontinued as of a December 2017 protocol amendment. Enrolled patients remained on arm B per protocol and were not required to change/discontinue therapy.

1. Albiges et al. ESMO Open Nov 2020; 2. Motzer et al. NEJM Mar 2018; 3. Rini et al. ASCO 2023 Abs. LBA4501; Rini et al. ASCO 2021; 4. Rini et al. NEJM Feb 2019; 5. Burotto et al. ASCO GU 2023 Abs.603; 6. Choueiri et al. NEJM Mar 2021; 7. Motzer et al. ASCO 2021; 8. Choueiri et al. ESMO 2022, Abs.LBA8; 10. Escudier et al. ICES: EUROPE 2022 11. Powles et al. ASCO 2022; 12. Voss et al. ASCO 2022; 13. Powles ASCO GU 2023

TRAE Summary Across 1L mRCC Phase 3 IO Combination Studies with significant OS benefit

Safety (TRAEs)	CheckMate-214 ^{1,2}		KEYNOTE-426 ³⁻⁵		CheckMate-9ER ^{6,7}		CLEAR/KEYNOTE-581 ^{8,9}	
	Nivo+Ipi N = 547	Sunitinib N = 535	Pembro+Axi N = 432	Sunitinib N = 429	Nivo+Cabo N = 323	Sunitinib N = 328	Pembro+Lenva N = 352	Sunitinib N = 340
TRAEs, % Grade: Any ≥3	94.0 <u>47.9¹</u>	97.4 64.1 ¹	96.3 <u>66.9³</u>	97.6 62.4 ³	96.6 60.6 ⁶	93.1 50.9 ⁶	96.9 <u>71.6⁸</u>	92.1 58.8 ⁸
Median duration of treatment, months	7.9 ¹	7.8 ¹	10.4 ⁴	7.8 ⁴	14.3 ⁶	9.2 ⁶	17.0 ⁸	7.8 ⁸
TRAEs leading to discontinuation, %	Both: <u>22.7¹</u>	13.1 ¹	Axi: 19.6 Pembro: 21.4 Both: <u>6.5³</u>	12.5 ³	Cabo: 9.7 Nivo: 7.2 Both: 6.6 ⁷	9.1 ⁷	Lenva: 18.5 Pembro: 25.0 Both: <u>9.7⁹</u>	10.0 ⁹
Treatment-related deaths	8 (1,5%) ²	4 (0.7%) ²	4 (0.9%) ³	6 (1.4%) ³	1 (0.3%) ⁷	2 (0.6%) ⁷	4 (1.1%) ⁹	1 (0.3%) ⁹
TRAEs leading to dose reduction, %	n.a.	n.a.	Axi: 20.0 ⁴	28.5 ⁴	Cabo: 56.3 ⁶	51.6 ⁶	Lenva: 67.3 ⁹	49.7 ⁹
Steroid use, %	<u>29.1¹</u>		27 ⁵		20.9 ⁷		<u>14.8¹⁰</u>	

TRAEs: Treatment related adverse events;

Information is based on most recent data update/longest follow-up data that contains TRAEs; [Effective October 2021]

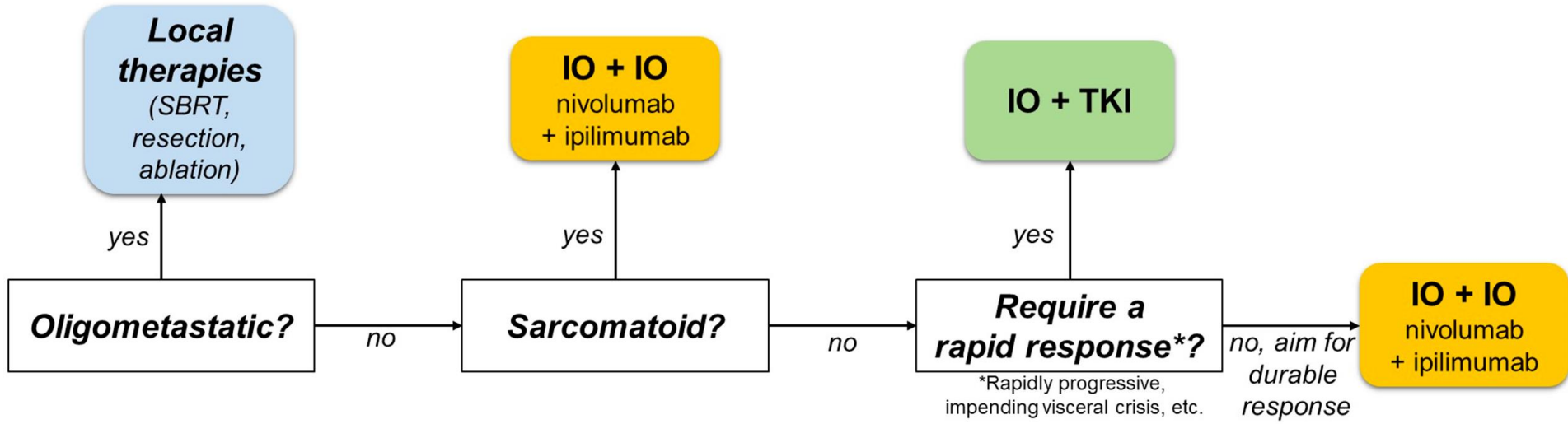
1. Albiges et al. ESMO Open Nov 2020; 2. Motzer et al. NEJM Mar 2018;

3. Powels et al. Lancet Oct 2020; 4. Rini et al. NEJM Mar 2019; 5. FDA Full Prescribing Information Keytruda, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514Orig1s054lbl.pdf

6. Choueiri et al. NEJM Mar 2021; 7. Motzer et al. ASCO GU 2021 Abstract 308;

8. Motzer et al. NEJM Feb 2021; 9. Motzer et al. ASCO GU 2021 Abstract 269; 10. Choueiri et al. ESMO 2021 660P

My front-line ccRCC treatment paradigm*



DISCLAIMER: views are my own. Assumes clear cell RCC, patient who requires treatment (not active surveillance), no contraindication to IO, and MDC intermediate/poor risk disease. Actual treatment decisions made collaboratively with the patient.

Biopsie 03/2023:

ccNCC, CPS 5, IC 2%, TPS 8%

- 04/2021 START Nivolumab/Ipilimumab
- nach 4 x Kombi und 1 x Mono Lebertoxizität

CTCAE Grad 2

- Therapie 1 x ausgesetzt
- spontane Besserung

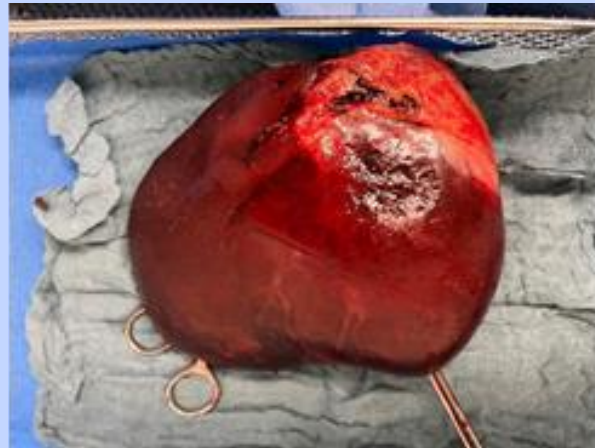
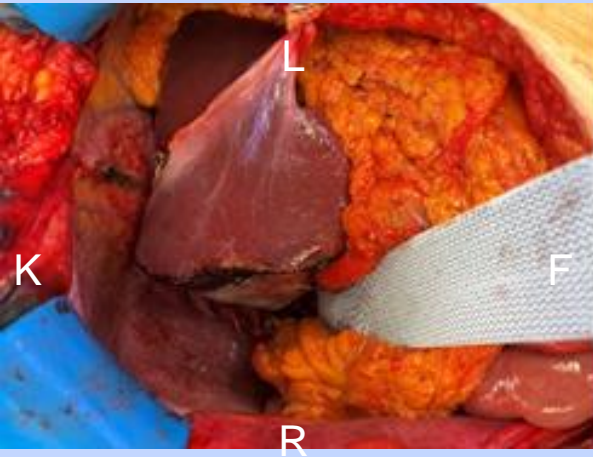
CT 09/2021

- CR pulmonal und lymphogen
- PR Nierentumor
- SD hepatisch

CT 12/2021

- CR pulmonal und lymphogen
- Nierentumor 1 cm +
- SD hepatisch





Heminephrektomie rechts und Hemihepatektomie am 17.12.2021
ccNCC ypT1b, ypN0 (0/5), L0, V0, Pn0, R0, G1 (Leberhämangiom)



CT 29.11.2021 (präOP)



CT 28.02.2022 (postOP)

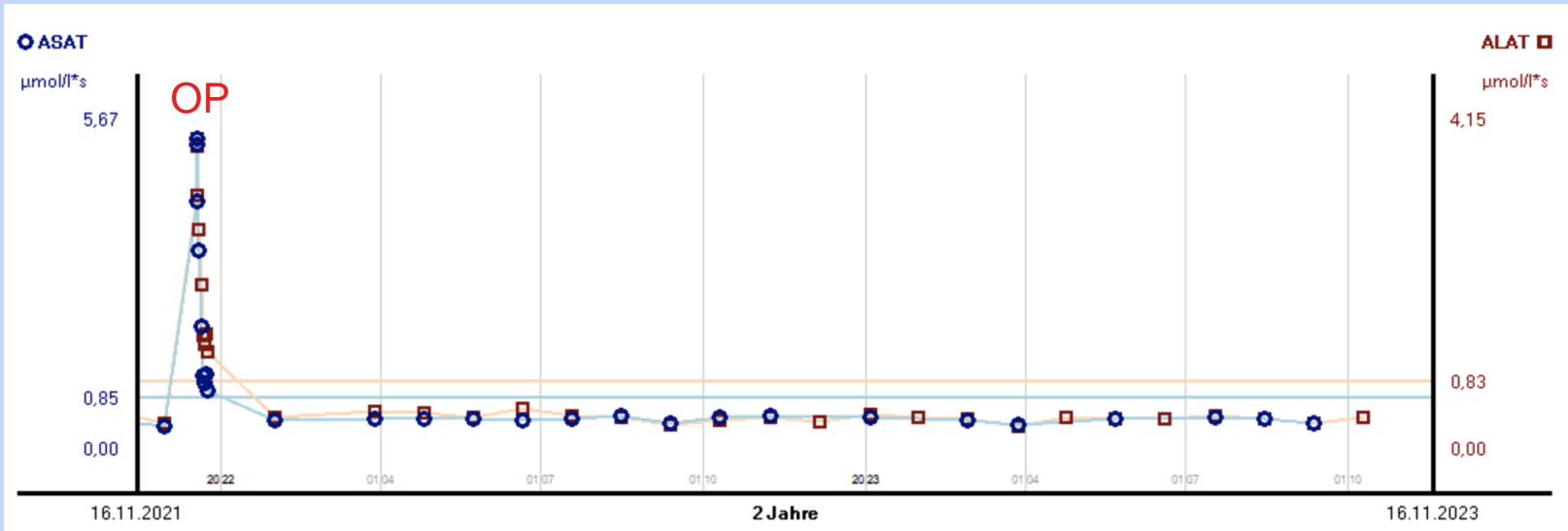


CT 29.11.2021 (präOP)

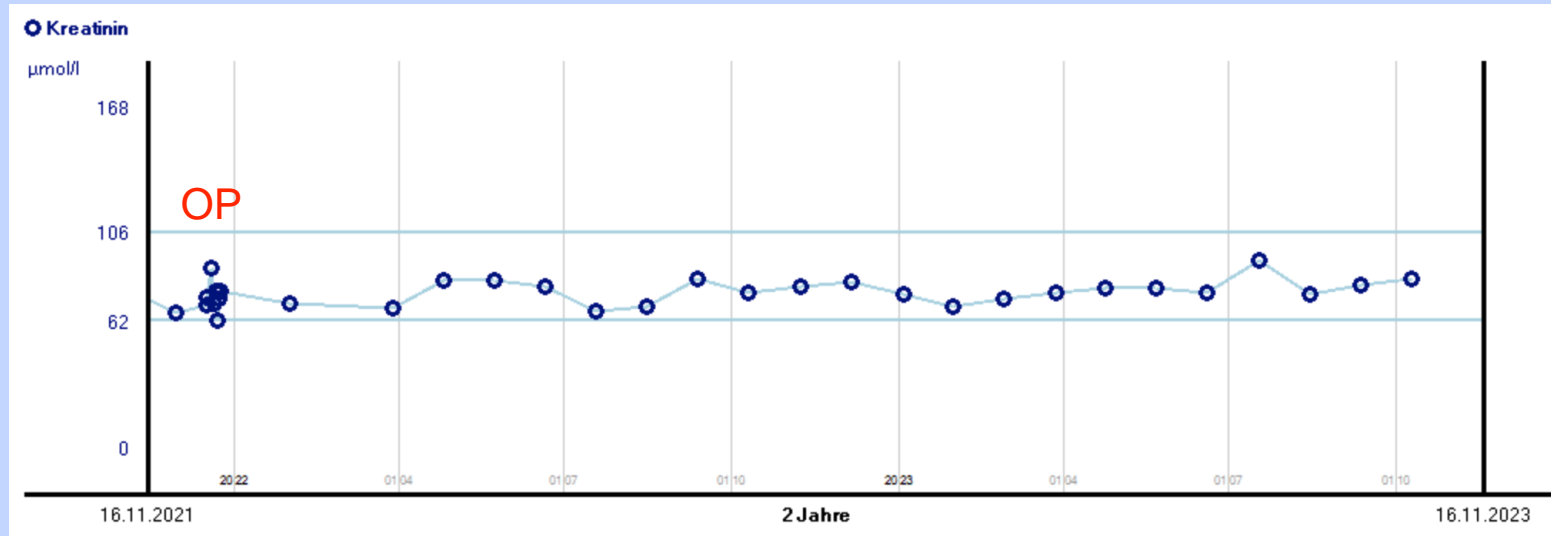


CT 28.02.2022 (postOP)

- Nivolumab Monotherapie wird fortgeführt (keine Toxizität!)
- im CT **CR** seit „postoperativ“ 02/2022



- Nivolumab Monotherapie wird fortgeführt (keine Toxizität!)
- im CT CR seit „postoperativ“ 02/2022



Multimodale Konzepte mRCC



Möglichkeiten diskutieren



Chancen & Risiken abwägen

neue Wirkstoffe

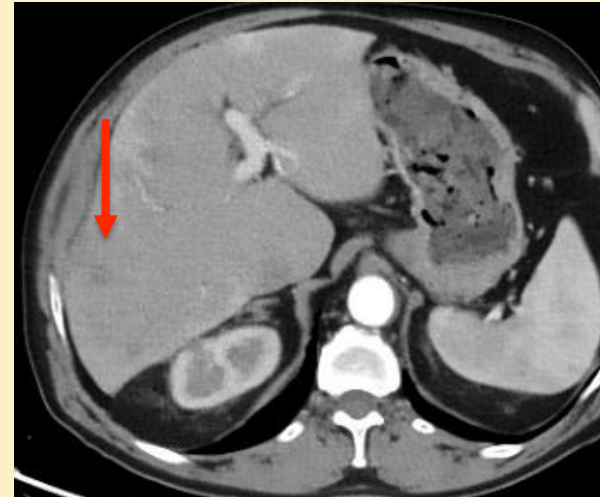
lymphogen, hepatisch, pulmonal met. TCC, Erstdiagnose 09/2022

Harnstauungsniere links (PCN)

GFR zw. 45 und 55 ml/min

Nebendiagnosen/Befunde:

- Diab. mell. Typ 1 (Insulin)
- arterielle Hypertonie
- Nikotinabusus
- GFR 60 ml/min



lymphogen, hepatisch, pulmonal met. TCC, Erstdiagnose 09/2022

Harnstauungsniere links (PCN)

GFR zw. 45 und 55 ml/min

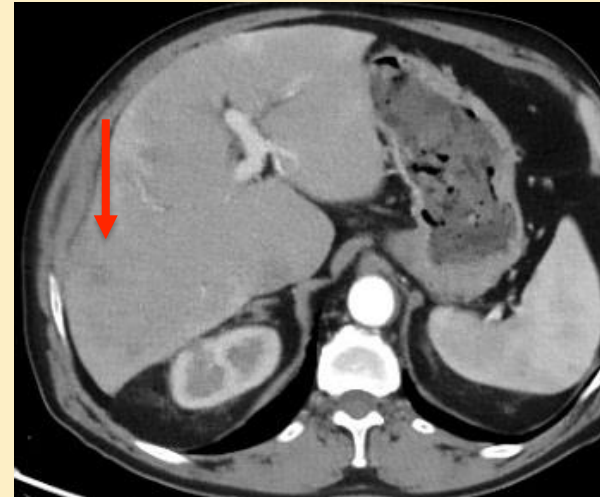
zugelassener Standard:

Gem/Cis

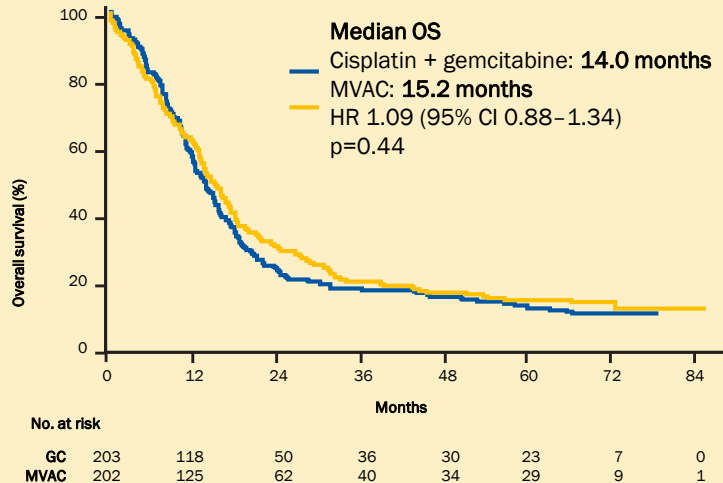
Gem/Carbo

falls PD-L pos.:

Pembro oder Atezo



Cisplatin + gemcitabine vs MVAC
Phase III (N=405)¹



9.12. Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungsgrad **A**
 Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase soll eine cisplatinhaltige Chemotherapie angeboten werden, wenn der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten dies zulassen.

Level of Evidence Primärrecherche: [963, 964]

1-

➤ Medianes Gesamtüberleben: 14-15,2 Monate

9.17. Konsensbasiertes Statement

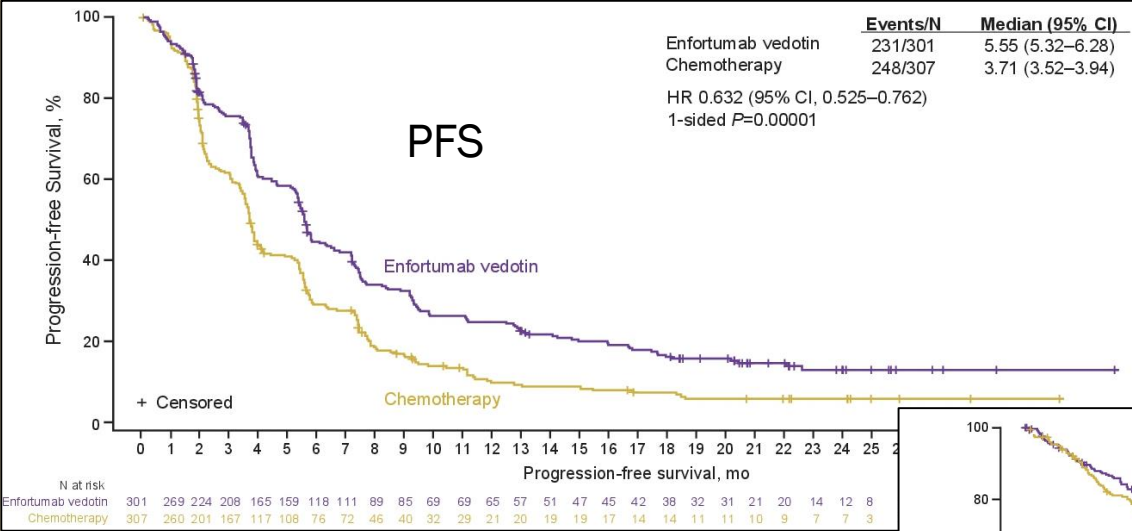
EK Bei Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, stellt Carboplatin keinen adäquaten Ersatz dar.

➤ Medianes Gesamtüberleben: 8,3-9,3 Monate

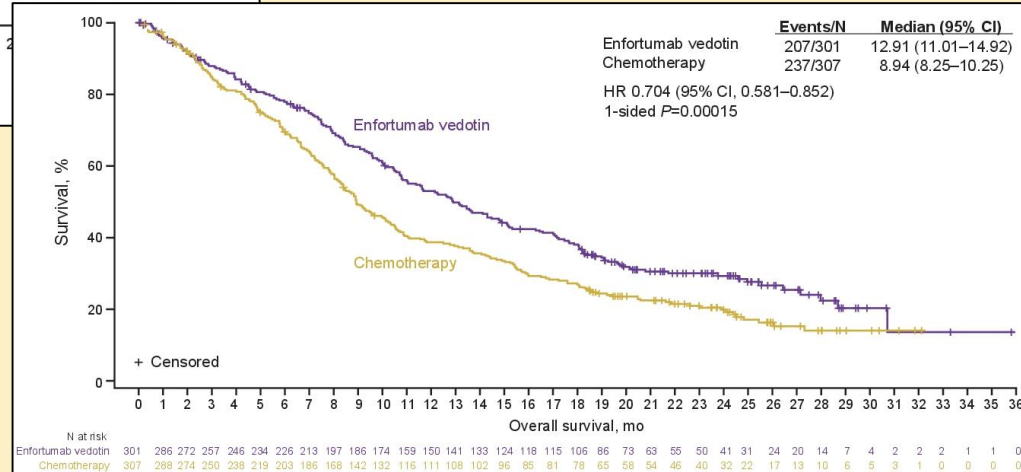
Carbo, carboplatin; CI, confidence interval; gem, gemcitabine; GC, gemcitabine/carboplatin; HR, hazard ratio; MVAC, methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin; OS, overall survival.

1. von der Maase H, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8

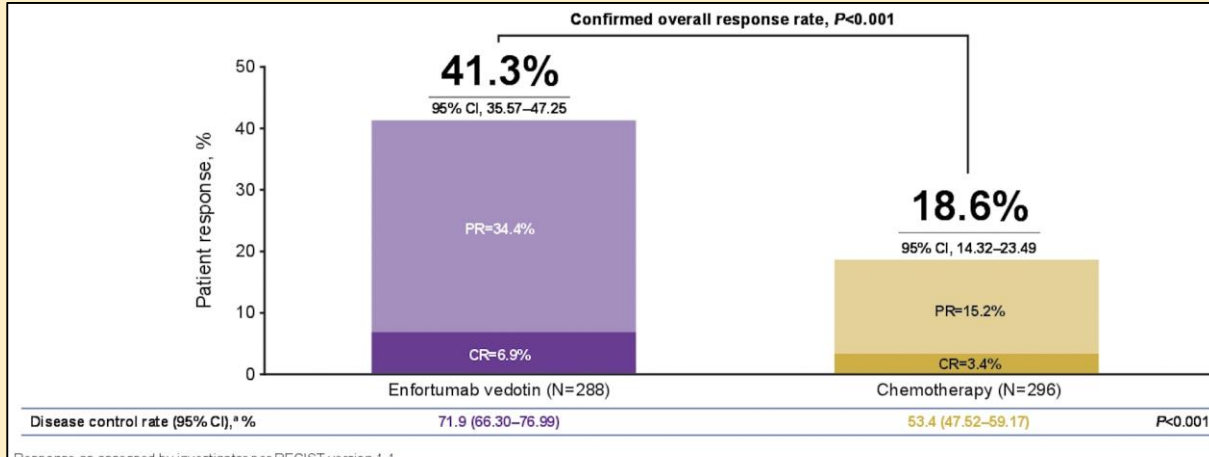
Phase 3-Studie (Zulassungsstudie): EV vs. Chemo nach Platin/PD-1 ICI 24 Mo FU



Gesamtüberleben



Phase 3-Studie (Zulassungsstudie): EV vs. Chemo nach Platin/PD-1 ICI 24 Mo FU



Response as assessed by investigator per RECIST version 1.1.

CR, complete response; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

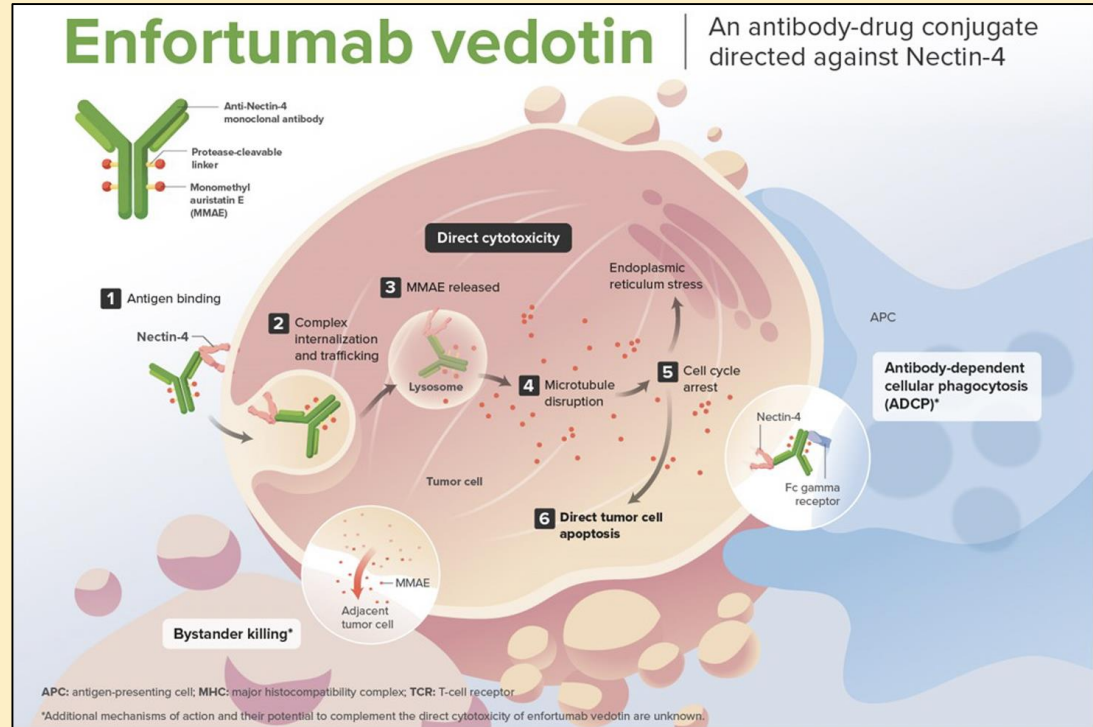
*Proportion of patients with best overall response of confirmed CR, PR, or SD (≥ 7 wk), enfortumab vedotin vs chemotherapy.

Adverse event, n (%)	Enfortumab vedotin (N=296)	Chemotherapy (N=291)
Any	278 (93.9)	267 (91.8)
Serious	67 (22.6)	68 (23.4)
Grade ≥ 3	155 (52.4)	147 (50.5)
Leading to withdrawal of treatment	45 (15.2)	36 (12.4)
Leading to death	7 (2.4)	3 (1.0)
Leading to death, excluding PD	7 (2.4)	3 (1.0)

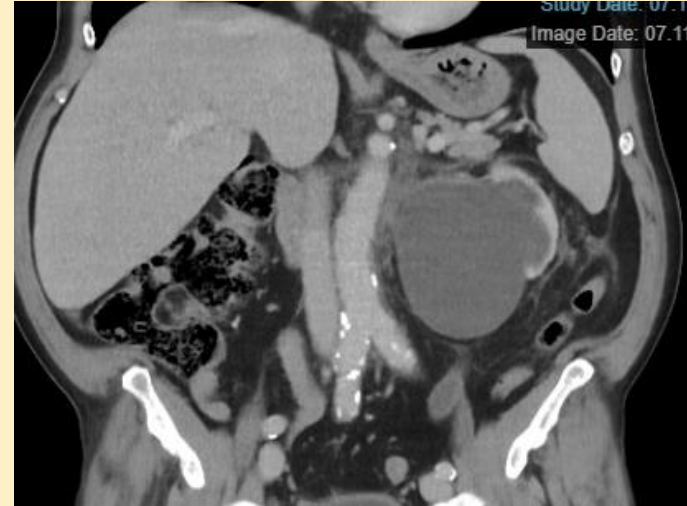
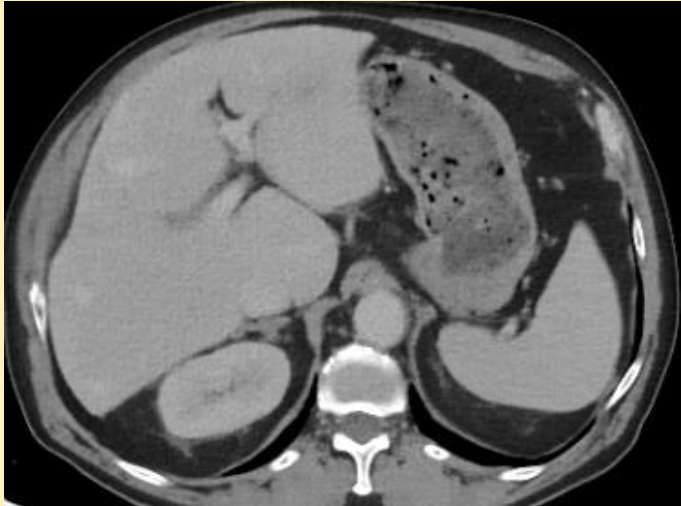
Studieneinschluss EV-302 (1L)

10/2022

- randomisiert in exp. Arm:
Enfortumab vedotin + Pembrolizumab
- START 25.10.2022
- geplant per Protokoll max. 35 x Pembro (2 J.), EV unbegrenzt



CT 07.11.2023



Gesamtbeurteilung nach RECIST 1.1 am 07.11.2023 (Follow-Up 6)

Target Response	Complete Response
Non-Target Response	Complete Response
Neue Läsionen vorhanden	Nein
Timepoint Response	Complete Response

> [Cancer Discov.](#) 2023 Nov 2:OF1. doi: 10.1158/2159-8290.CD-ND2023-0014.
Online ahead of print.

Urothelial Carcinoma Trials Get Standing Ovation

No authors listed

PMID: 37916818 DOI: [10.1158/2159-8290.CD-ND2023-0014](#)

Abstract

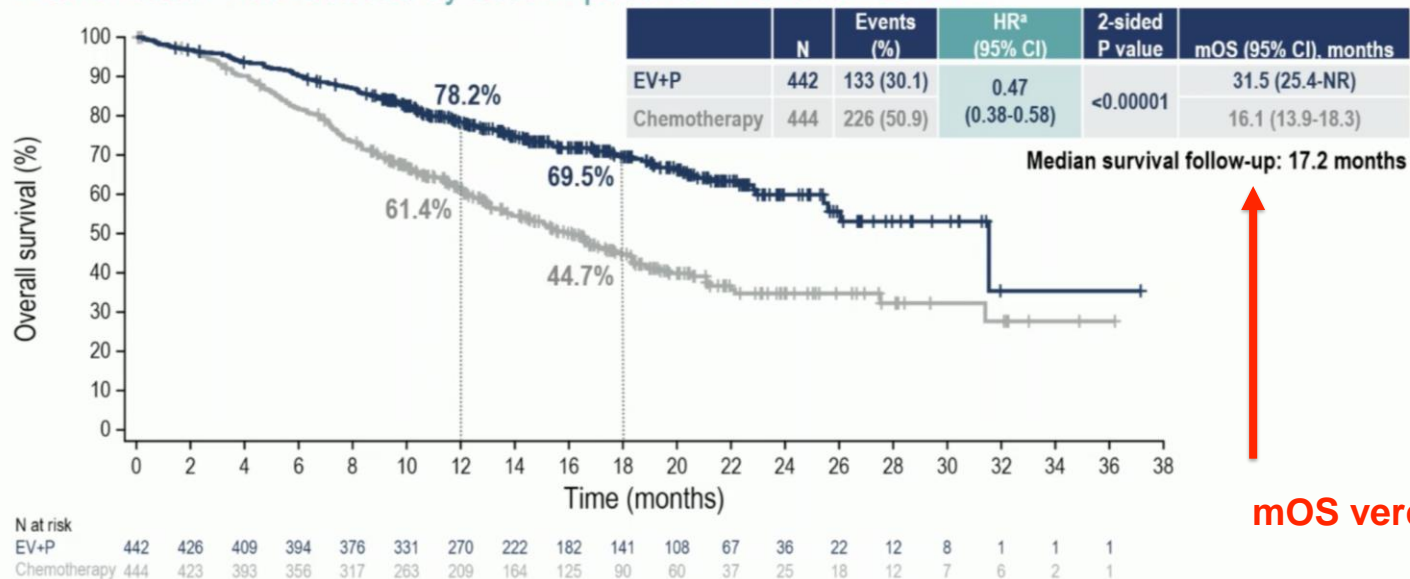
Trials reported at the 2023 ESMO Congress showed significant improvements in median overall survival (OS)—for the first time ever—in patients newly diagnosed with advanced or metastatic urothelial carcinoma who received combination therapies instead of standard chemotherapy. In one trial, median OS nearly doubled in patients who received the antibody–drug conjugate enfortumab vedotin combined with the PD-1 inhibitor pembrolizumab compared with those who received standard chemotherapy—31.5 months versus 16.1 months. In a second trial, the combination of the PD-1 inhibitor nivolumab and standard chemotherapy bested standard chemotherapy alone.

©2023 American Association for Cancer Research.



Overall Survival

Risk of death was reduced by 53% in patients who received EV+P



OS:
16,1 vs 31,5 Monate
HR 0,47
53% Risikoreduktion!

mOS verdoppelt



Vorderseite Unterschenkel



Rückseite Unterschenkel

15.08.2023

SICHERHEITSPROFIL

Behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 20\%$ (jeder Grad) oder $\geq 5\%$ (Grad ≥ 3) der Patienten gemeldet wurden (N = 587).

	Enfortumab Vedotin (N=296)		Chemotherapie (Taxane, Vinflunin) (N=291)	
	Alle Grade	\geq Grad 3	Alle Grade	\geq Grad 3
Gesamt	93,9 %	51,4 %	91,8 %	49,8 %
Alopezie	45,3 %	0 %	36,4 %	0 %
Periphere sensorische Neuropathie	33,8 %	3,0 %	21,3 %	2,1 %
Pruritus	32,1 %	1,4 %	4,5 %	0 %
Fatigue	31,1 %	6,4 %	22,7 %	4,5 %
Verminderter Appetit	30,7 %	3,0 %	23,4 %	1,7 %
Diarrhö	24,3 %	3,4 %	16,5 %	1,7 %
Dysgeusie	24,3 %	0 %	7,2 %	0 %
Nausea	22,6 %	1,0 %	21,6 %	1,4 %
Makulopapulöser Hautausschlag	16,2 %	7,4 %	1,7 %	0 %
Anämie	11,5 %	2,7 %	20,3 %	7,6 %
Verringerung der Neutrophilen	10,1 %	6,1 %	16,8 %	13,4 %
Neutropenie	6,8%	4,7 %	8,2 %	6,2 %
Verringerung weiße Blutzellen	5,4 %	1,4 %	10,7 %	6,9 %
Febrile Neutropenie	0,7 %	0,7 %	5,5 %	5,5 %

In klinischen Studien mit Enfortumab Vedotin wurden fünf sogenannte „Nebenwirkungen von besonderem Interesse“ identifiziert – **Hautreaktionen, Hyperglykämie, periphere Neuropathie, Augenerkrankungen, infusionsbezogene Reaktionen**. Diese Nebenwirkungen waren meist **mild bis moderat** und lassen sich teilweise mit dem Wirkmechanismus erklären.

REAKTIONEN DER HAUT

Besonderheiten bei der Behandlung mit Enfortumab Vedotin



296
Studienteilnehmer



47 % mit
Hautreaktionen

GRAD
3 – 4

14,5 %

Ereignis	EV Studienpopulation N=296					
	alle	1	2	3	4	5
Grad						
Hautreaktionen	47,0 %	13,9 %	18,6 %	14,2 %	0,3 %	0 %
Rash	43,9 %	13,9 %	15,5 %	14,2 %	0,3 %	0 %
Schwere kutane unerwünschte Reaktionen*	20,3 %	6,8 %	8,4 %	4,7 %	0,3 %	0 %



EV Gabe

**Mediane Zeit bis zum
Auftreten der Reaktionen**

0,427 Monate
(0,03–12,86)



REAKTIONEN DER HAUT

Nebenwirkungs-grad*	Grad 1 < 10% KOF mit/ohne Symptome	Grad 2 10-30% KOF mit/ohne Symptome	Grad 3 > 30% KOF mit moderaten/ schweren Symptomen	Grad 4 Lebensbedrohliche Konsequenzen
Handlungs-empfehlung Enfortumab-Vedotin**	Fortführung der Therapie mit gleicher Dosierung	Fortführung der Therapie mit gleicher Dosierung	Schweren Grad 3 NW: Unterbrechung bis Rückbildung zu \leq Grad 1 Dosisreduktion um eine Dosisstufe Wiederholt Grad 3: Permanentes Absetzen der Therapie	Permanentes Absetzen der Therapie
Praktische Hinweise**		Lokal supportiv Nach Bedarf topische Corticosteroide, Antihistaminika für Pruritus	Supportive Behandlung Bei erforderlicher Antibiose und nicht schwerwiegenden Symptomen keine Unterbrechung erforderlich	
In EV-301**	13,9 %	18,6 %	14,2 %	0,3 %

Beginn EV & Pembrolizumab 10/2022

- periphere sensorische PNP Grad 1 und US-Ödem rechts (C8)
- US-Ödeme bds, trockene Haut (C10)
- tränende Augen (C10)
- Exanthem Unterarme bds, US bds, Gesäß, OS bds, feinpapulös, keine Blasen (C14)
- Verschlechterung Exanthem US bds, papulös mit dunklen Flecken (**C14 - STOPP**)

01.08.2023: Lymphödem US bds mit Stauungsdermatitis, leukozytoklastische Vaskulitis

- Prednisolon per os 50 mg/d mit Reduktion um 10 mg alle 3 d
- Advantan Creme lokal, Fettgaze, Kompression
- Fortführung der Therapie am 07.09.2023 (Reduktion um 1 Dosisstufe)

neue Wirkstoffe



Möglichkeiten kennen

Studien, Kostenübernahmeanträge



neues NW-Profil handhaben

zunächst am Zentrum, dann Netzwerke bilden

individueller Ansatz beim PCa

ossär metastasiertes PCa, Gleason 4+5=9

- Z.n. RPE pT3b pN1 (1/9) 07/2015
- Z.n. Radiatio der Prostataloge 40 Gy

Nebendiagnosen/Befunde:

- Diab. mell. Typ 2 (Insulin)
- arterielle Hypertonie
- Z.n. Myokardinfarkt 1998
- GFR 60 ml/min

Verlauf:

- ADT mit Leuprorelin
- 03-12/2017 Abiraterone
- 14 x Docetaxel 2018
- 08/2018-07/2020 Enzalutamid
- 11/2018 Radiatio Os ilium/OSG
- 07/2019 Radiatio HWK/BWK

ossär metastasiertes PCa, Gleason 4+5=9

- Z.n. RPE pT3b pN1 (1/9) 07/2015
- Z.n. Radiatio der Prostataloge 40 Gy

Verlauf:

- ADT mit Leuprorelin
- 03-12/2017 Abiraterone
- 14 x Docetaxel 2018
- **08/2018-07/2020 Enzalutamid**
- 11/2018 Radiatio Os ilium/OSG
- 07/2019 Radiatio HWK/BWK

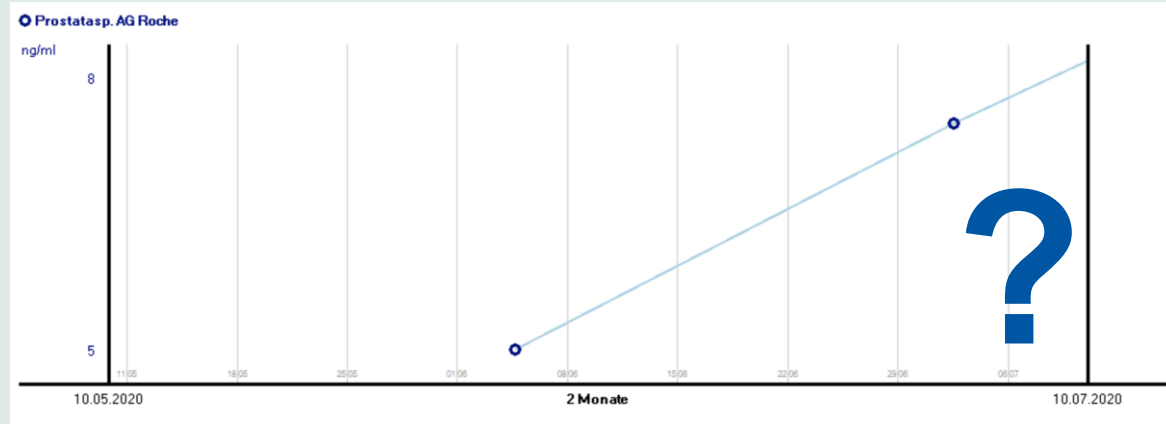
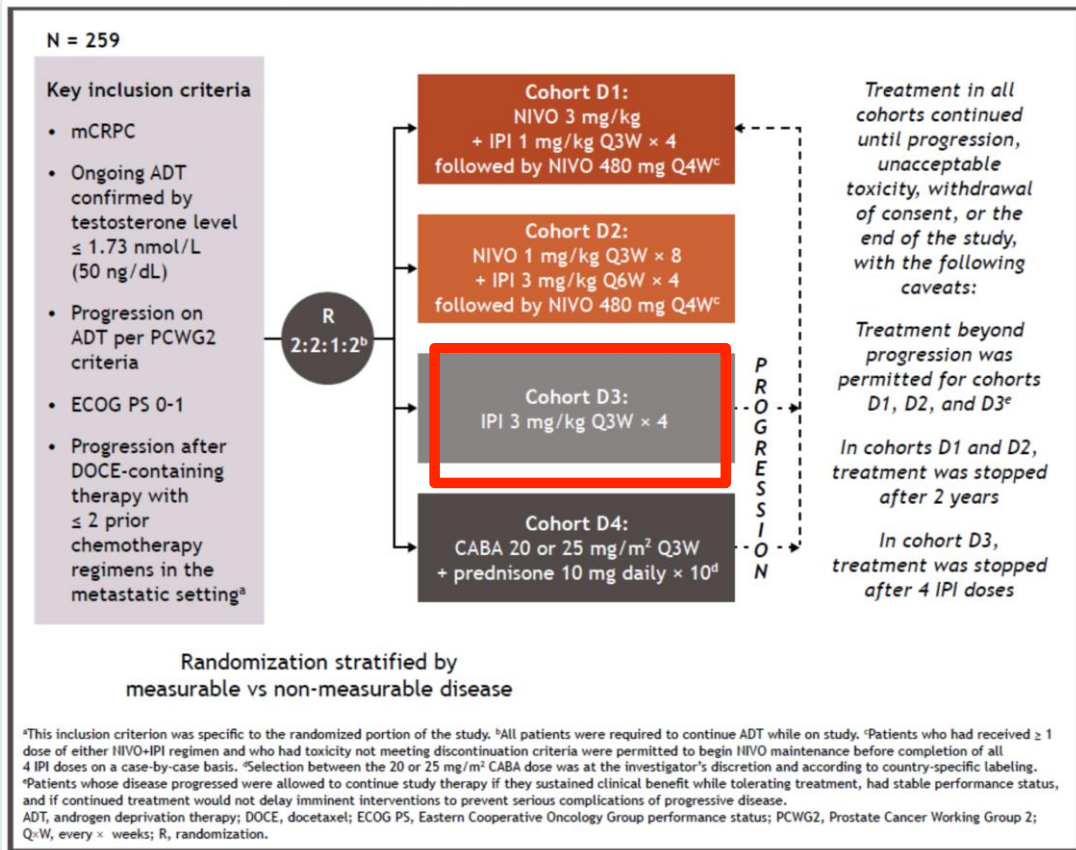


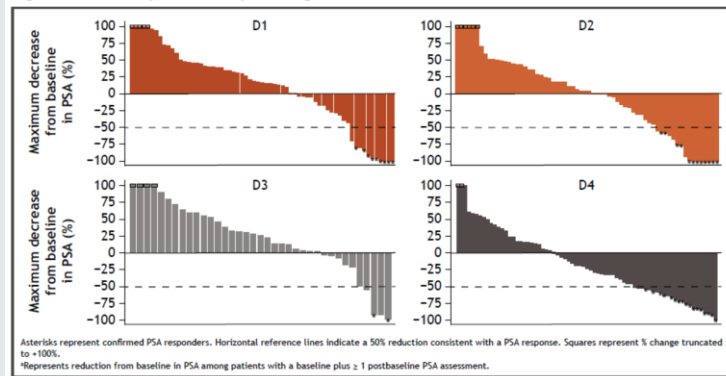
Figure 1. Study design for the randomized portion of CheckMate 650



Efficacy

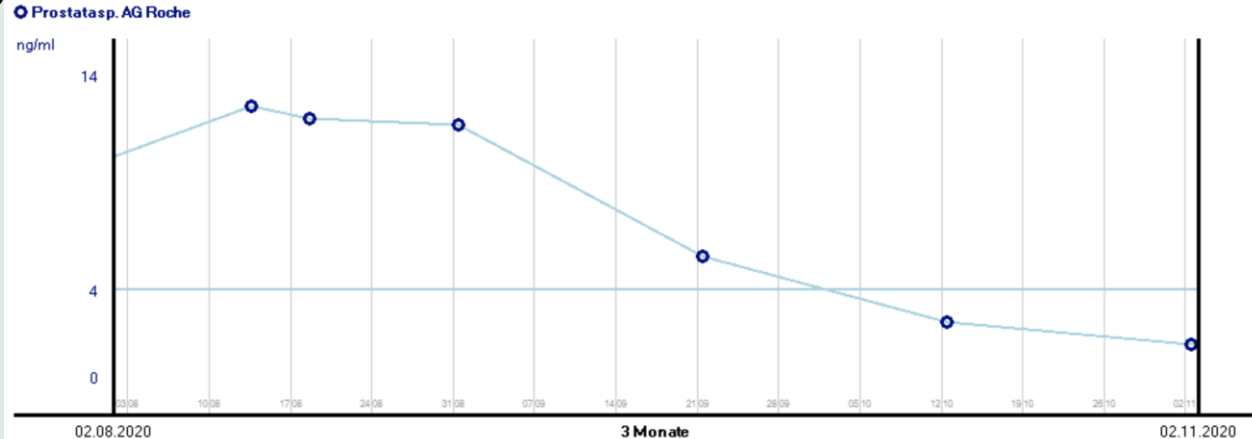
- ORR by BICR among patients with baseline measurable disease per the CRF was 9.3% in cohort D1, 19.5% in cohort D2, 4.5% in cohort D3, and 12.2% in cohort D4 (Table 2)
 - Complete responses were only seen in cohorts D1 (n = 1, 2.3%) and D2 (n = 2, 4.9%)
 - Median duration of objective response was NR in either cohort D1 or D2, and was 6.5 months in both cohorts D3 and D4
- Confirmed PSA-RR among PSA-evaluable patients was 13.8% in cohort D1, 18.2% in cohort D2, 5.4% in cohort D3, and 23.9% in cohort D4 (Table 2)
 - Median duration of PSA response was NR in either cohort D1 or D2, and was 14.2 and 5.8 months, respectively, in cohorts D3 and D4

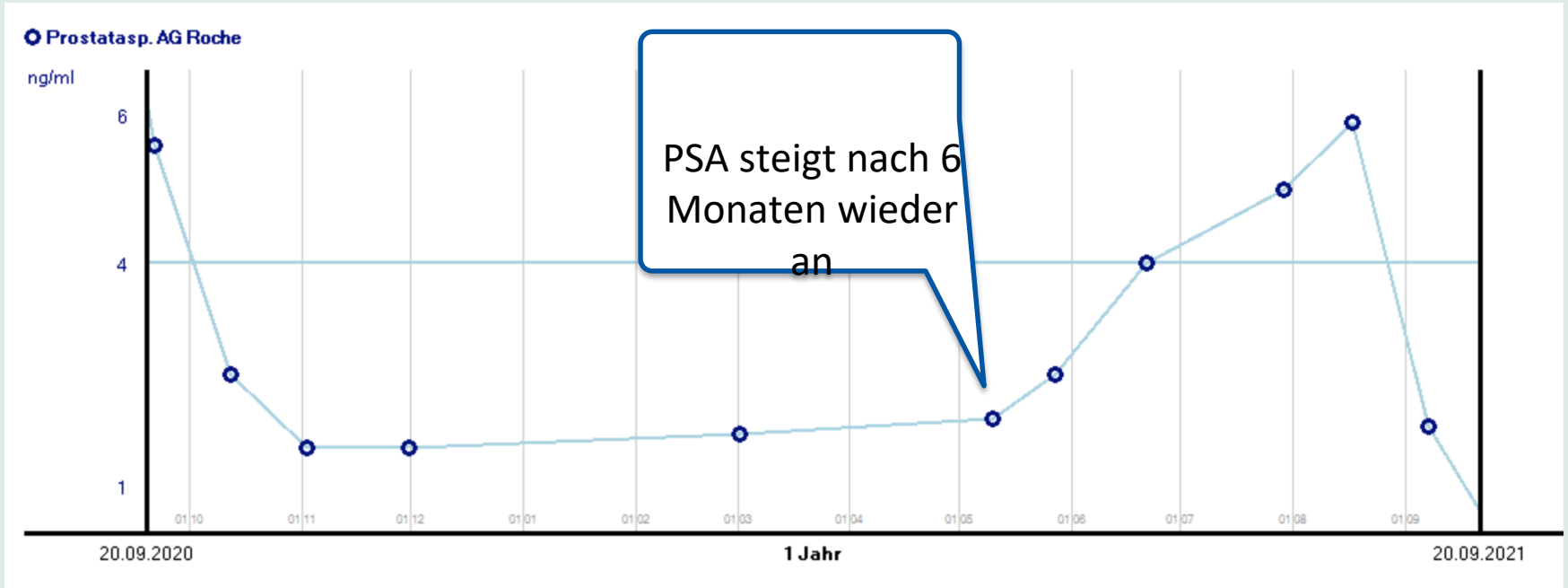
Figure 3. Waterfall plots of best percentage reduction from baseline in PSA^a



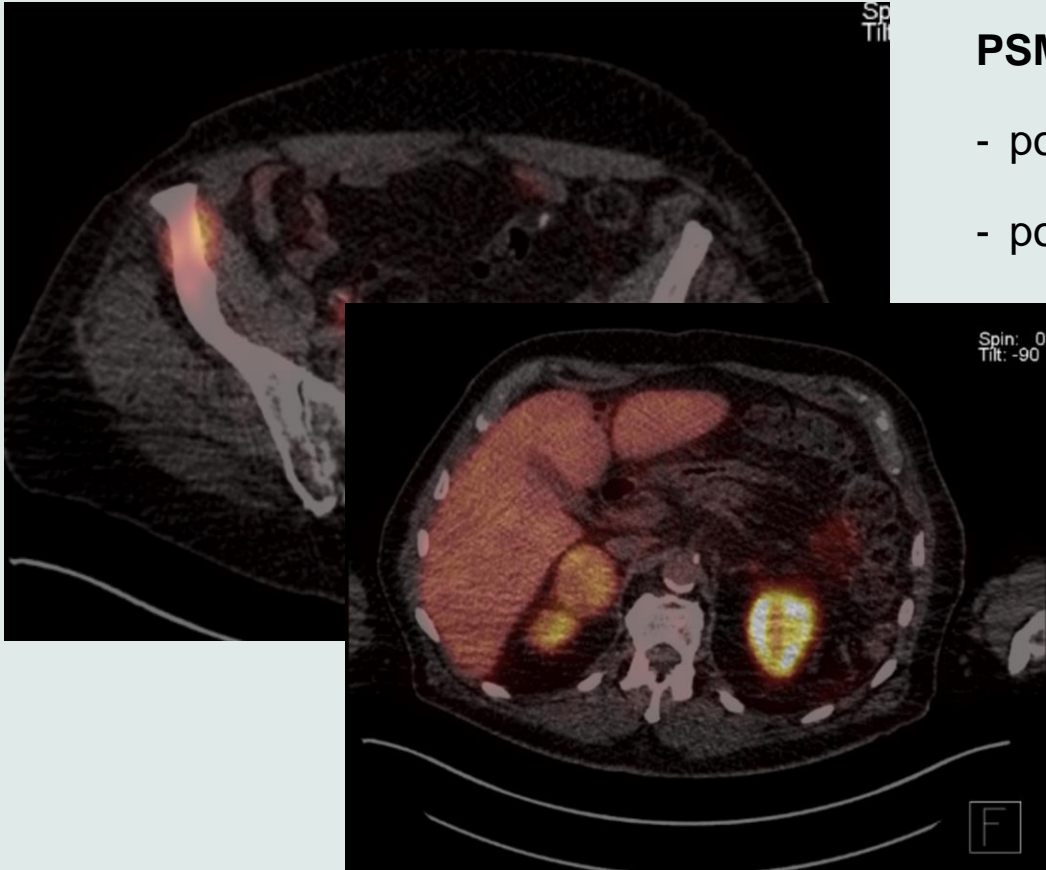
Verlauf:

- Enzalutamid beendet, Leuprorelin ongoing
- **4 Gaben Ipilimumab 3 mg/kg 08-11/2020**
- CT 10/2020: Partial Response
- Skelettszintigraphie 10/2020: keine neuen Läsionen
- Diarrhoe erstmalig 2 Wochen nach der 4. Gabe (Besserung unter konservativen Maßnahmen)





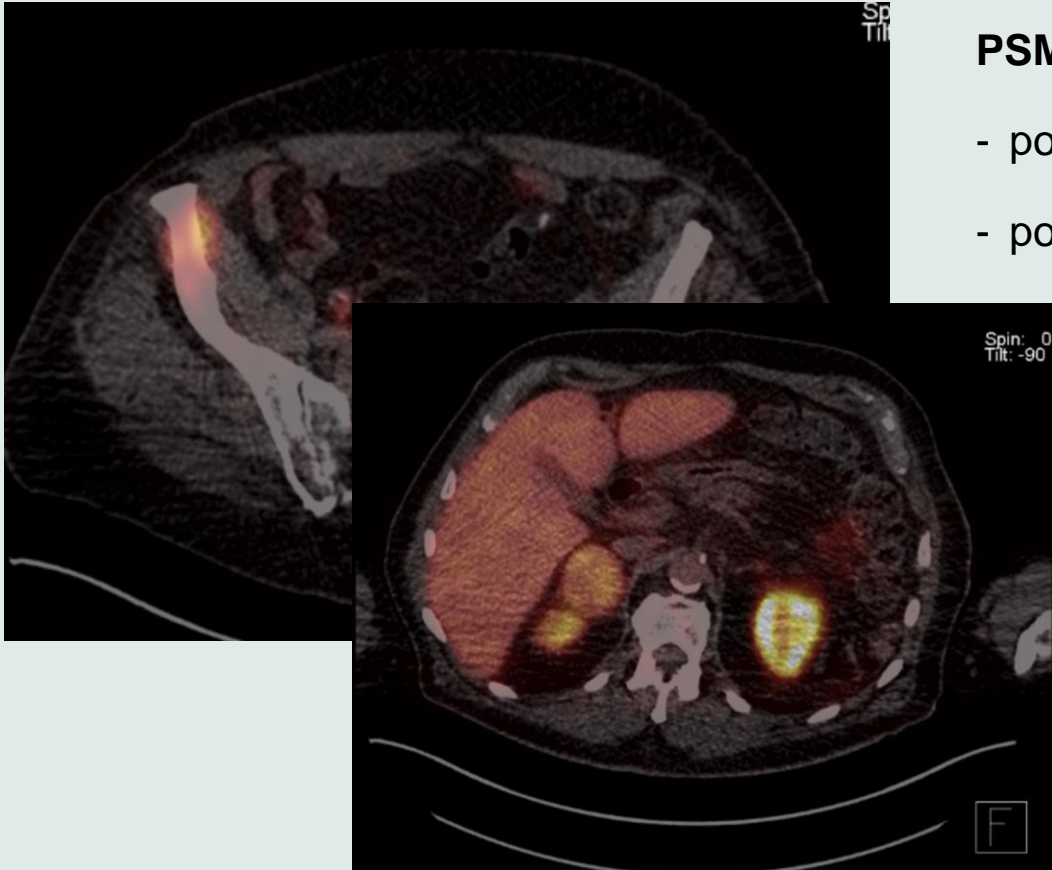
- CT 05/2021: Progrediente NN-Met rechts (über Baseline)
- KnoSzi 05/2021: SD (keine neuen Läsionen)



PSMA PET-CT 06/2021:

- pos. Metastase rechte NN
- pos. Metastase Acetabulum rechts





PSMA PET-CT 06/2021:

- pos. Metastase rechte NN
- pos. Metastase Acetabulum rechts

Optionen angeboten:

- Switch Nivo + Ipi i.R. Studie
- Radiatio Hüfte und NN
- Radiatio Hüfte und OP NN

Switch zu Nivo + Ipi (geplante 4 Gaben)

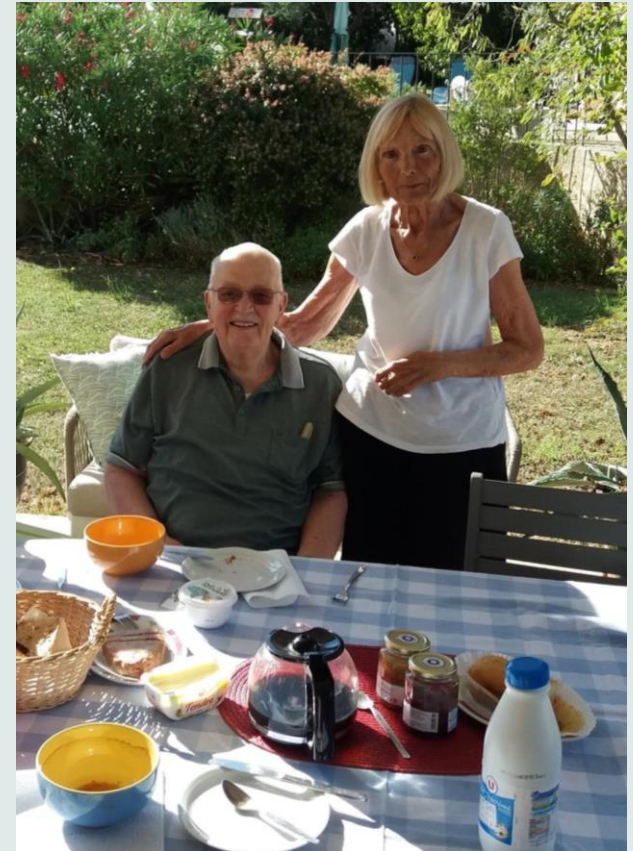
Abbruch Kombi nach 3 Gaben (08-09/2021) bei Toxizität

- Pneumonitis (aufgefallen durch Sättigungsabfall auf 92% auf der **Smartwatch**)
- längerfristig und mehrmals (Rezidiv 12/2021)
Methylprednisolon nötig

weiter Nivo Mono ab 03/2022

- Rezidiv-Pneumonitis
- **Nivo-Ende 04/2022**

PSA fällt **anhaltend**
unter die
Nachweisgrenze



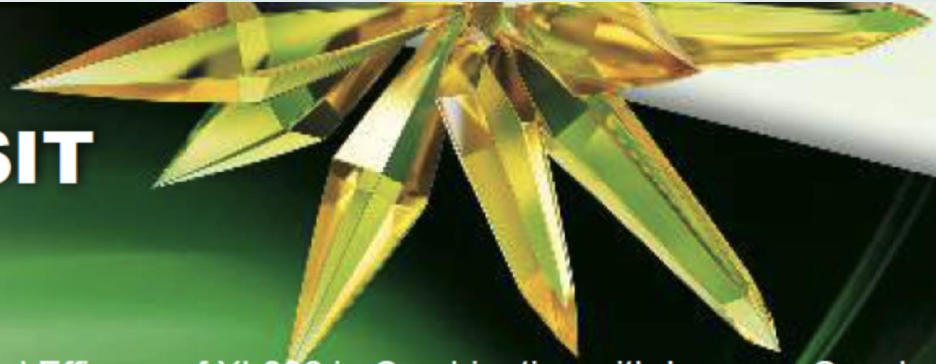
individueller Ansatz beim PCa



Möglichkeiten kennen



schwierige Prädiktion/Patientenselektion



XL092-002 STUDY INITIATION VISIT (SIV)

A Dose-Escalation and Expansion Study of the Safety and Efficacy of XL092 in Combination with Immuno-Oncology Agents in Subjects with Unresectable Advanced or Metastatic Solid Tumors

- **XL092** = Multikinase TKI (vergleichbare Targets mit Cabozantinib)
- **Relatlimab** = IgG4 monoklonaler AK, der an LAG-3 bindet (unterstützt T-Zell-Proliferation und Zytokinausschüttung)
- verschiedene **Kombination mit Nivolumab** werden geprüft
- *fixe Kombi Relatlimab + Nivo zugelassen für malignes Melanom*



nccRCC (1L)

mCRPC (nach 1 NHA)

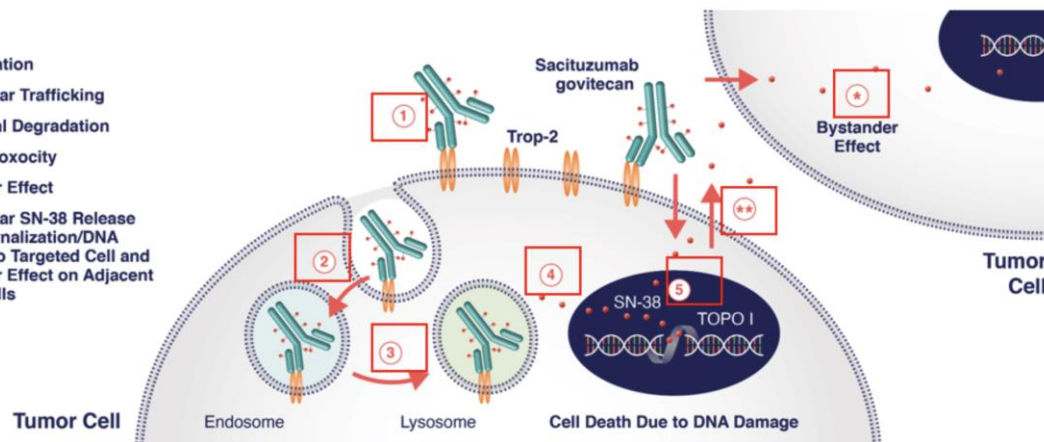
NCT05176483

A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Unresectable Locally Advanced/Metastatic Urothelial Cancer

TROPHY
U-01

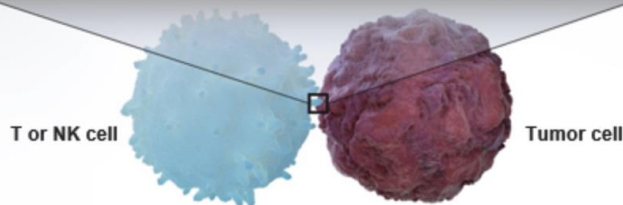
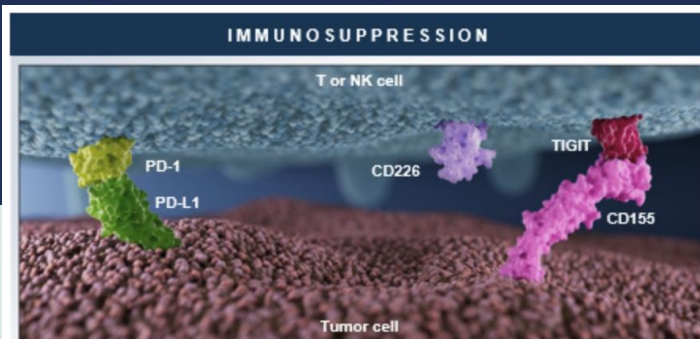
The Mechanism of Action Concentrates Active Drug Within the Tumor and in the Tumor Microenvironment^{1,2,a}

- ① Binding
- ② Internalization
- ③ Intracellular Trafficking
- ④ Lysosomal Degradation
- ⑤ Cell Cytotoxicity
- ⊛ Bystander Effect
- ⊛⊛ Intracellular SN-38 Release After Internalization/DNA Damage to Targeted Cell and Bystander Effect on Adjacent Tumor Cells



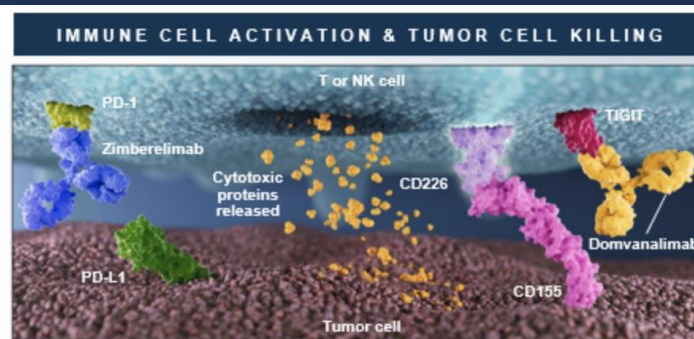
A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Unresectable Locally Advanced/Metastatic Urothelial Cancer

TROPHY
U-01



PD-L1 expressed on tumor cells binds to the checkpoint receptor PD1 on T and NK cells and leads to immunosuppression

TIGIT is another checkpoint receptor expressed on immune cells that binds CD155 on tumor cells, leading to further evasion of anti-tumor immunity



Zimberelimab is a monoclonal antibody that blocks PD-1 and prevents its interaction with PD-L1

Domvanalimab is a monoclonal antibody that blocks TIGIT, enabling CD155:CD226 interaction and subsequent immune cell activation

Combined inhibition of TIGIT and PD-1 may have a synergistic effect, unleashing robust immune activity against certain tumor cells

Für Cisplatin-
unfitte
Patienten!

- *individuelle* Strategie finden: von Diagnostik über (neo)adjuvante Therapie bis zur Therapie in 1L oder späteren Linien
- *moderne* Ressourcen nutzen: Studiendaten, Bildgebung
- *neue* Wirkprinzipien aber auch Nebenwirkungen: zentral & Netzwerk

...für den Patienten

Vielen Dank!