

Was tun bei Progression nach der Erstlinie?

Viktor Grünwald

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie
und Stammzelltransplantation



Medizinische Hochschule
Hannover

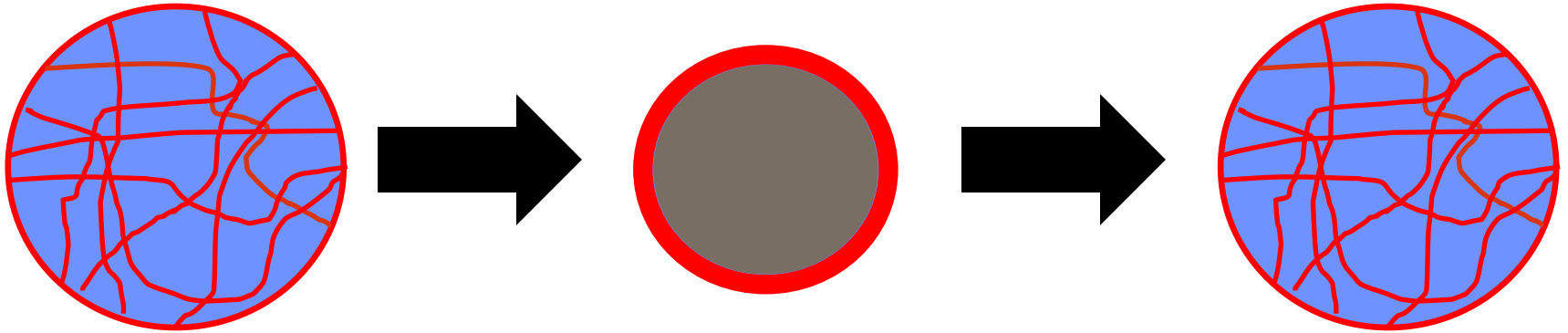
Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

(Was tun bei Progression nach der Erstlinie?)

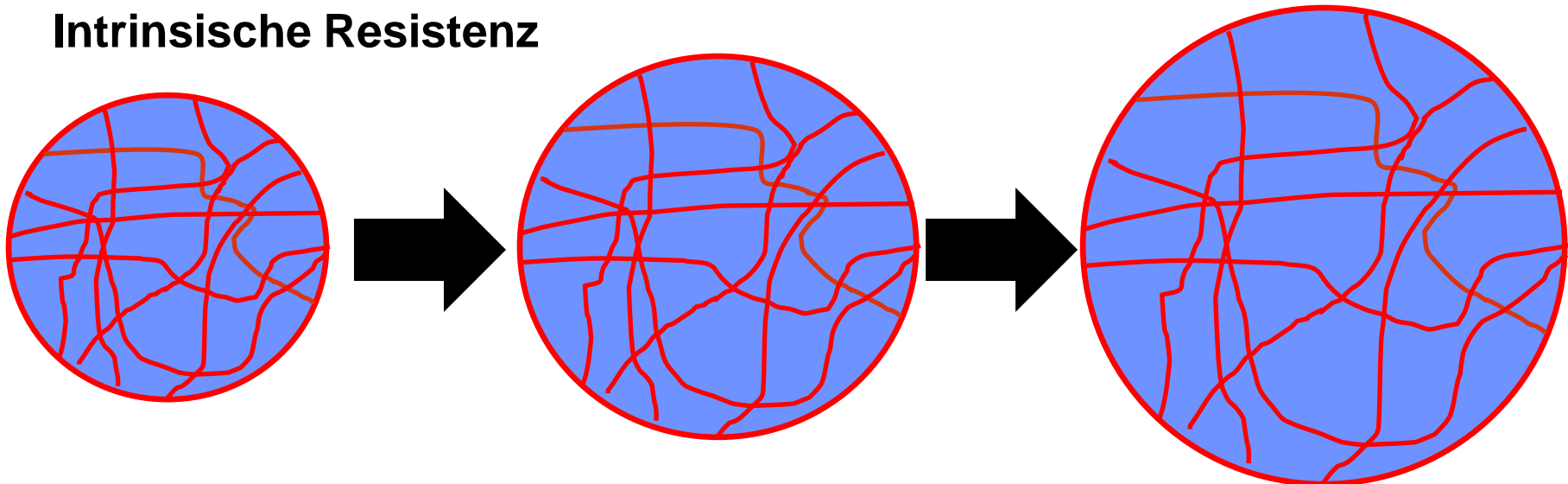
- 1. Angestelltenverhältnis oder Führungsposition**
keine
- 2. Beratungstätigkeit**
Roche Pharma, Novartis Oncology, Pfizer Oncology
- 3. Aktienbesitz**
keiner
- 4. Honorare**
Vortragshonorare: Novartis, Pfizer, Roche, GSK
- 5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen**
Wyeth
- 6. Gutachtertätigkeit**
keine
- 7. Andere finanzielle Beziehungen**
Reisekosten: Novartis Oncology, Pfizer Oncology

Resistenz unter TKI

Erworbene Resistenz



Intrinsische Resistenz



Intrinsische Resistenz ist selten

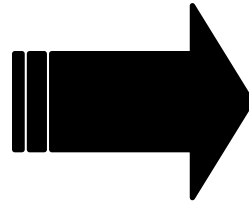
| Agent | N | Setting | PD (%) | NE (%) |
|--------------|----------|--------------------------------------|---------------|---------------|
| Sunitinib | 375 | 1 st line | 7 | 6 |
| Bev-IFN | 306 | 1 st line | 20 | ND |
| Pazopanib | 290 | 1 st line/Zytokinversagen | 18 | 14 |
| Sorafenib | 451 | Zytokinversagen | 12 | 4 |
| Axitinib | 52 | Zytokinversagen | 8 | - |

Motzer JCO 2009 vol. 27 (22) pp. 3584-90; Escudier Lancet 2007; 370: 2103–11; Sternberg JCO 2010 vol. 28 (6) pp. 1061-8; Escudier NEJM 2007 vol. 356 (2) pp. 125-34; Rixe Lancet Oncol 2007 vol. 8 (11) pp. 975-84

Sequenztherapie des NCC

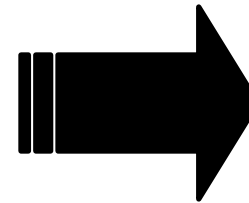
Validiert in Phase III Studien

Bev/TKI



Everoli-
mus

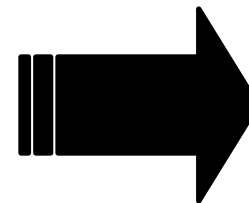
Zytokine



Pazopanib
Sorafenib

Aktuelle Untersuchungen

Bev/TKI



TKI

Optionen für die Zweitlinie

Zugelassene Medikamente

| Vorthherapie | Substanz |
|---------------------|-----------------|
| Zytokine | Sorafenib |
| Zytokine | Pazopanib |
| Zytokine | Sunitinib |
| TKI | Everolimus |
| mTORi | experimentell |

mTORi: mTOR-inhibitor; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

Escudier NEJM 2007. Motzer JAMA 2006. Sternberg JCO 2010. Motzer Lancet 2008.

NCCN Leitlinien: Folgetherapie

| Vorthherapie | Empfehlung | Kategorie |
|--------------|------------------|-----------|
| - | Klinische Studie | 2A |
| - | BSC | 2A |
| TKI | Everolimus | 1 |
| | Sunitinib | 2A |
| | Pazopanib | 3 |
| | Temsirolimus | 2B |
| Zytokine | Sorafenib | 1 |
| | Sunitinib | 1 |
| | Pazopanib | 1 |
| | Temsirolimus | 2A |
| - | Bevacizumab | 2B |
| | IFN/IL-2 | 2B |

EAU Leitlinien: Folgetherapie

| Vorthherapie | Empfehlung | Kategorie |
|---------------------|------------------------|------------------|
| TKI | Everolimus | A |
| Zytokine | Sorafenib Pazopanib | A A |
| mTORi | Klinische Studie | - |

Kategorie A Empfehlung:

Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial

Nationale Leitlinie: Deutschland

S3 Leitlinie in Planung

Effektivität nach Zytokinen

| Substanz | Phase | N | ORR (%) | PFS (Mo.) | PFS (Mo.) Placebo |
|-----------------|--------------|----------|--------------------|----------------------|----------------------------------|
| Pazopanib | III | 135 | 29 | 7,4 | 4,2 |
| Sorafenib | III | 451 | 10 | 5,5 | 2,2 |
| Sunitinib | II | 168 | 43 | 8,2 | - |
| Temsirolimus | II | 111 | 7 | 5,8 | - |

Escudier NEJM 2007. Motzer JAMA 2006. Sternberg JCO 2010. Atkins JCO 2004.

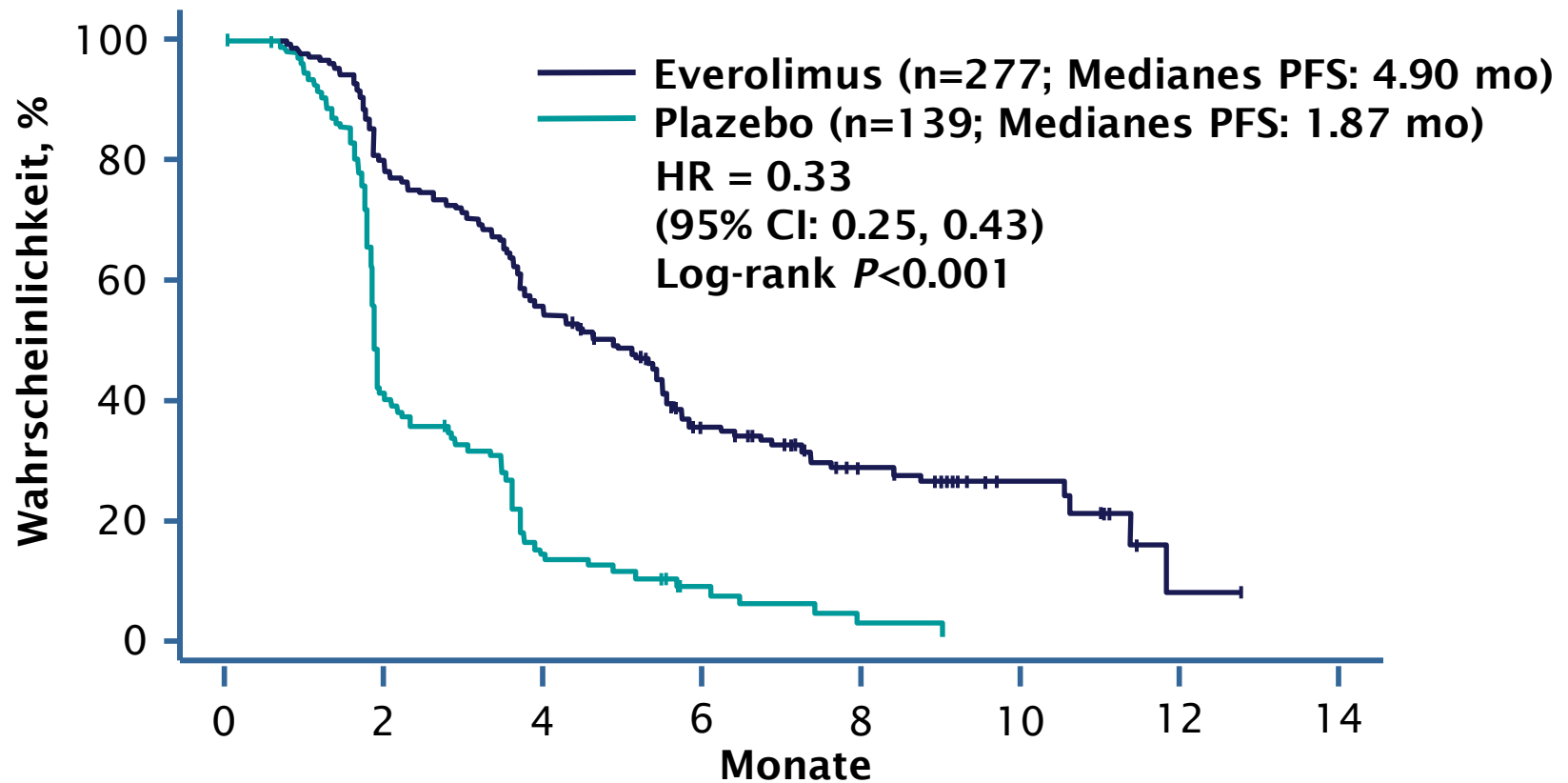
Effektivität bei VEGF-Refraktärität

| Substanz | Phase | ORR (%) | PFS (Mo.) | Refraktärität |
|---------------------------|--------------|--------------------|----------------------|----------------------|
| Sunitinib ¹ | II | 23 | 7,1 | Bevacizumab |
| Axitinib ² | II | 23 | 7,4 | Sorafenib |
| Sorafenib ³ | II | 3 | 3,8 | Bev oder SU |
| Everolimus ⁴ | III | 2 | 4,9 | TKI |
| Everolimus ⁵ | II | 0 | 6,5 | TKI |
| Temsirolimus ⁶ | - | 0 | 3,7 | TKI |

1. Rini BI, et al. J Clin Oncol 2008; 2. Rini BI, et al. J Clin Oncol 2009; 27 (27): 4462-8; 3. Di Lorenzo G, et al. J. Clin Oncol 2009;27:1-6; 4. Motzer Cancer 2010. 5. Jac, ASCO 2008, Abstract #5113 6. Schwandt A, et al. ASCO GU 2009 (#293).

TKI-Versagen: Everolimus - RECORD-1

Zentrale Auswertung



Vergleich von TKI-TKI vs. TKI-TORi

Zielstrukturen der Angiogenesehemmer

| | VEGFR | PDGFR | mTOR |
|---------------|-------|-------|------|
| Tumorzelle | - | + | + |
| Endothelzelle | + | - | + |
| Perizyten | - | + | + |

Angiogenese

Gefäßreifung

Proliferation

Selektivität von VEGFR Inhibitoren

(IC50; nM)

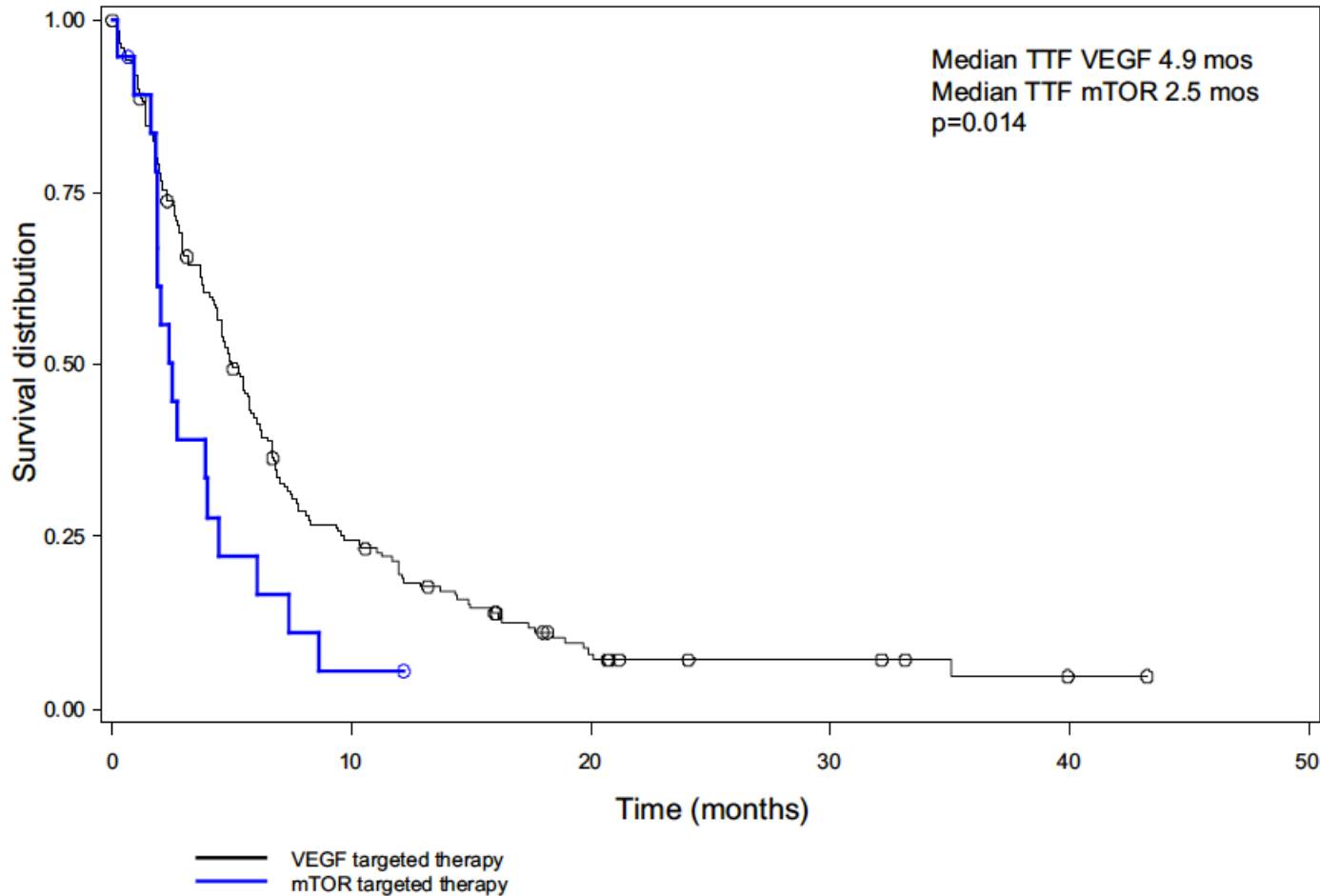
| | PDGF- R α | PDGF- R β | VEGF- R1 | VEGF-R2 | VEGF- R3 | FGF-R1 |
|------------------------------|---------------------|--------------------|-------------|---------|-------------|--------|
| Pazopanib¹ | 71 | 84 | 10 | 30 | 47 | 140 |
| Sunitinib² | 5-10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 830 |
| Sorafenib³ | 50-60 | 50-60 | - | 90 | 20 | 580 |
| Axitinib⁴ | 5 | 1,6 | 0,1 | 0,2 | 0,1-0,3 | 230 |
| Tivozanib | | 1,7 | 0,21 | 0,16 | 0,24 | 422 |

¹Kumar et al. Mol Cancer Ther 2007; 6(7): 2012-21. ²Mendel DB, et al. Clin Can Res. 2003;9:327-337. ³Wilhelm SM, et al. Cancer Res. 2004;64:7099-7109. ⁴Wickmann et al. Proc. AACR Clin Cancer Res 2003: 44: A3780. ⁵J ClinOncol2007;25:884-896

Zweitlinie: retrospektive Analyse

Time to Treatment Failure (TTF) for second line therapy

N=216



Caveats der retrospektiven Analyse

| | All Second-Line | VEGF Inhibitors | mTOR Inhibitors | P |
|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------|
| Sex | | | | .07 |
| Male | 161 (74%) | 147 (76%) | 14 (58%) | |
| Female | 55 (25%) | 45 (23%) | 10 (41%) | |
| Mean age-yr (range) | 61.5 (40-86) | 61 (40-86) | 62 (43-79) | .7 |
| Median KPS (%) (range) | 90 (30-100) | 90 | 90 | — |
| Prior nephrectomy (%) | 196 (90%) | 176 (91%) | 20 (83%) | .25 |
| No. diseases sites (%) | | | | .057 |
| ≤1 | 45 (20%) | 36 (18%) | 9 (37%) | |
| >1 | 171 (79%) | 156 (81%) | 15 (62%) | |
| Brain metastases (%) | | | | .61 |
| Absent | 205 (95%) | 181 (94%) | 24 (100%) | |
| Present | 11 (5%) | 11 (5.7%) | 0 (0%) | |
| Sarcomatoid features (%) | | | | .01 |
| Absent | 193 (89%) | 174 (98%) | 19 (86%) | |
| Present | 5 (2%) | 2 (1%) | 3 (13%) | |
| Non-clear cell histology (%) | 8 (3.8%) | 5 (2.8%) | 3 (13%) | .045 |

Aktuelle Studien zur Sequenztherapie

| Sequenz | Substanz | Phase | Linie |
|---------------------|--|-------|------------------------------|
| TKI → TKI | Sunitinib vs. Sorafenib (cross over) | III | 1 st line, switch |
| TKI → TKI | Tivozanib vs. Sorafenib | III | 1 st line, switch |
| TKI → TKI | Axitinib vs. Sorafenib | III | 2 nd line |
| mTORi → TKI | Everolimus vs. Sunitinib (cross over) | III | 1 st line, switch |
| TKI → mTORi vs. TKI | Temsirolimus vs. Sorafenib | III | 2 nd line |

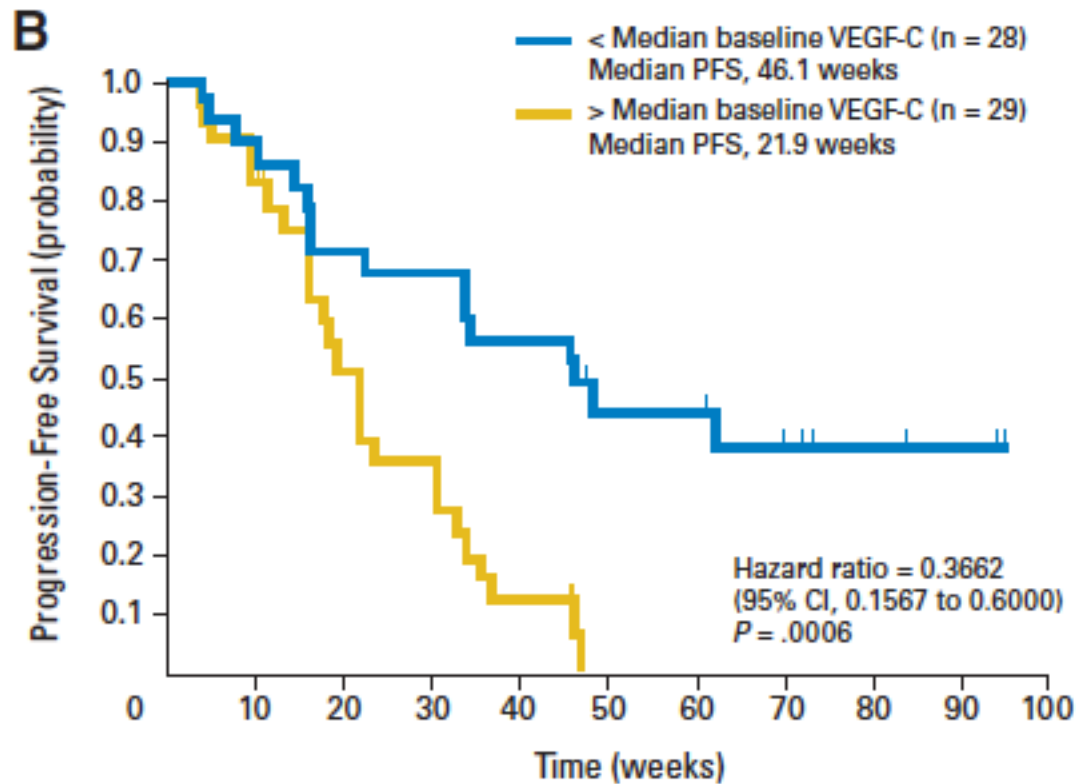
Die Sequenztherapie ist effektiv, aber welcher Patient profitiert von der Folgetherapie?

Remissionen in der Zweitlinie sind unabhängig von der Vortherapie

| PR in 2 nd line (Substanz) | Bestes Ansprechen auf 1 st line | | | |
|--|--|--------|--------|--------|
| | CR (N) | PR (N) | SD (N) | PD (N) |
| Sunitinib (N=14/61)* | 0 | 3 | 0 | 11 |
| Sorafenib (N=5/52)** | 0 | 2 | 2 | 1 |

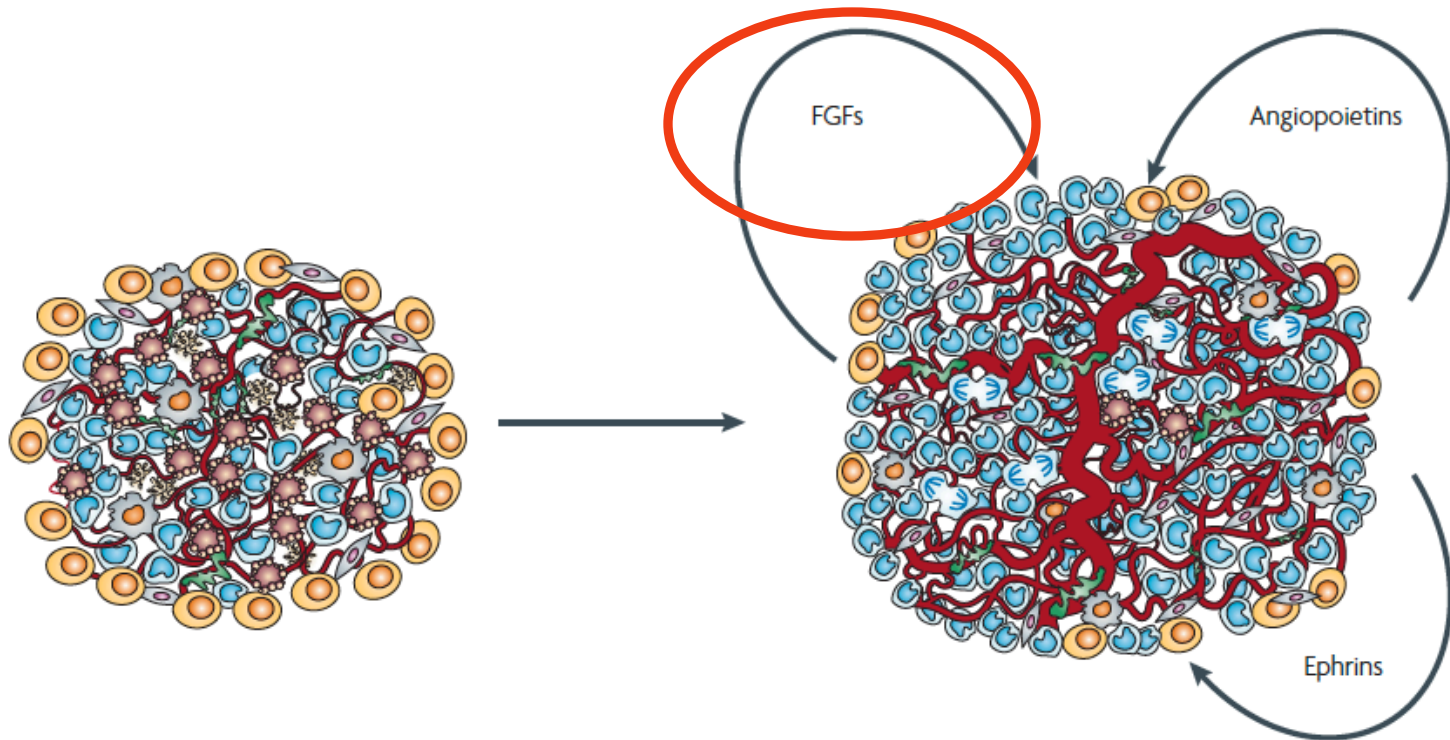
* nach Bevacizumab. **nach Sunitinib

Potenzieller prädiktiver Faktor: VEGF (Sequenz: Bevacizumab-Sunitinib)



Neuer Therapieansatz in der Drittlinientherapie

FGF: Mediator von Re-Vaskularisation des Tumors

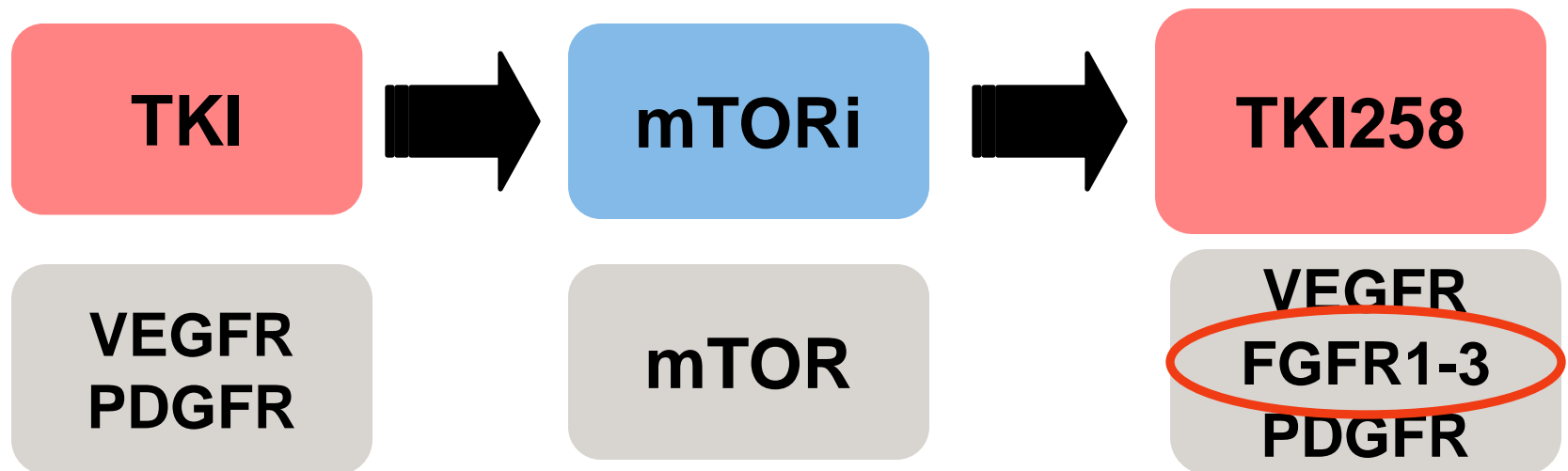


Drittlinientherapie: nach mTORi-Versagen

Aktuelle Studie

A phase I/II study of dovitinib (TKI258), a FGFR and VEGFR inhibitor, in patients (pts) with advanced or metastatic renal cell cancer: Phase I results

Angevin et al. ASCO 2010



Zusammenfassung

- Der Einsatz von Everolimus ist in der Zweitlinientherapie etabliert
- Der sequenzielle Einsatz von TKI zeigt erste klinische Effektivität
- Die Sequenztherapie mit 2 TKI ist aktuell Gegenstand validierender Phase III Studien
- Aktuelle Studienkonzepte testen den Einsatz der Drittlinentherapie (nach TKI + mTORi)