

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/selecting-and-sequencing-immunotherapies-for-patients-with-advanced-rcc/14554/>

Released: 12/23/2022

Valid until: 12/23/2023

Time needed to complete: 30 minutes

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Selecting and Sequencing Immunotherapies for Patients with Advanced RCC

主持人：

欢迎收听 ReachMD CME。本次活动的标题为“晚期 RCC 患者免疫疗法的选择和测序”，由 Prova Education 提供。

在活动开始之前，请务必回顾机构与商业支持披露声明以及学习目标。

Jonasch 医生：

免疫疗法彻底改变了肾细胞癌 (RCC) 的治疗前景。您了解免疫疗法的最新临床数据吗？您需要在一线及后续治疗中优化患者预后。

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Eric Jonasch 医生。

McGregor 医生：

我是 Brad McGregor 医生。

Jonasch 医生：

首先，McGregor 医生，有哪些因素会影响肾细胞癌治疗方法的选择？

McGregor 医生：

是的，您知道，这是一个非常关键的问题。这是我们在诊所里每天都在努力解决的问题。您知道，追溯到 VEGF/TKI [酪氨酸激酶抑制剂] 首次被批准用于肾细胞癌的时候，我们有很好的风险因素分层—这种分层的开发有助于对患者进行预测，这些风险因素模型现在实际上很重要，就像我们考虑一线疗法一样。当我们着眼于 NCCN [美国国家综合癌症网络] 指南时，其中有 IMDC [国际转移性 RCC 数据库联盟]、MSKCC [纪念斯隆-凯特琳癌症中心]，这些都是利用临床因素来帮助预测患者的情况。最关键的是从肾切除到免疫系统治疗需要多长时间，是一年以下还是一年以上，然后是体能状态，然后我们看不同的实验室值，每个模型都查看不同的值。我们观察贫血、中性粒细胞增多、血小板增多、高血糖或 LDH [乳酸脱氢酶]，所以，您知道，我们会使用不同的计算器，我们可以将患者分为良好、中等或不良风险类别，如果您看一下前期透明细胞肾细胞癌 NCCN 指南，他们实际上根据良好与否给出了不同的建议，这是基于试验设计的。因此，IO/TKI 联合方案适用于良好类别疾病，无论是卡博替尼与纳武单抗、乐伐替尼与帕博利珠单抗、还是阿昔替尼与帕博利珠单抗。而对于中等风险和不良风险疾病，我们在 CABOSUN 试验的基础上增加了纳武单抗/伊匹单抗，以及卡博替尼。所以，我们有所有这些不同的选择，而且通常还有更多选择，那么该如何选择这一种还是那一种呢？这可以取决于患者的偏好，遗憾的是，这通常取决于保险。输注时间—有些输注是每 2 周一次，有些使用帕博利珠单抗时频率低至每 6 周一次，这些不同的因素，显然都是针对透明细胞疾病的。

我们开始考虑那些患有非透明细胞疾病的患者，那些组织学变异患者。这些实际上包括各种各样的肿瘤，在生物学上非常不同。然后在那种情况下，这是一个完全不同的场景，对吧，组织学导向疗法变得越来越重要，尽管现在我们有数据表明，有些 IO/TKI 联合方案—纳武单抗联合卡博替尼、乐伐替尼联合帕博利珠单抗—在一线治疗中可能相当有效。所以，您知道，当我们考虑一线方案时，确实需要与患者讨论对他们来说什么是重要的，比如他们在讨论中所处的位置，每种不同治疗方法所产生毒性的风险/获益，以及，您知道，当患者打算开始这种治疗时会造成的经济毒性和负担。

Jonasch 医生：

是的，Brad，这确实值得关注，我们在 2022 年使用这些非常简单的算法来观察临床和实验室特征，仍然是对患者进行分层的最有价值的方法。希望在未来 5 到 10 年的某个时候，我们会提出一些更好的分子特征，但我同意这是对患者进行分层的一种非常非常重要的方法。

McGregor 医生：

当然。我想，我们期待着有一天，可以通过分子特征来帮助判断哪种疗法对患者是正确的，我们在其他疾病方面也是如此，我们正在努力在肾癌中实现这一目标。

但是，Jonasch 医生，既然我们现在了解了在选择肾细胞癌疗法时需要考虑的因素，那么，在这种一线环境下，我们实际上有哪些临床数据可以帮助指导决策？

Jonasch 医生：

这是个好问题，Brad。您知道，我们这里有很多信息，事实上，我们可以将其分解为以纳武单抗为主的 CheckMate 研究，和以帕博利珠单抗为主的 KEYNOTE 研究。所以，来看一下 CheckMate 214，它是伊匹单抗和纳武单抗联合方案，所以这是一项研究，它的主要终点是中等和不良风险患者群体的客观缓解率、PFS [无进展生存期] 以及总生存期。与对照组药物舒尼替尼相比，它确实轻松达到了总生存期的主要终点，并且确实具有更好的 PFS 和 ORR [客观缓解率]，但这种联合方案有几个重点。首先是，A，它在那些缓解者中具有非常好的持久 CR [完全缓解]。B，作为最佳缓解的 PD [进行性疾病] 实际上相当高—大约 20% 的患者并没有真正从中获益。第三是在良好风险子类别中—有大约四分之一的患者属于这一子类别—舒尼替尼的 PFS 和 ORR 实际上优于伊匹单抗和纳武单抗，尽管总生存期相似。所以，一种如此受关注的药物，肯定有一些我们需要考虑的副作用。CheckMate 9ER 研究中的卡博替尼和纳武单抗的主要终点是 PFS—与舒尼替尼相比，这种联合方案在 PFS 方面具有非常好的优势—16 个月对 8 个月—改善了总生存期，提高了客观缓解率。CR 率也在 10% 到 12% 的范围内，不太确定它们的持久性，但作为最佳缓解的 PD 相当低，约为 5% 至 6%。

接下来是帕博利珠单抗主干研究—因此 KEYNOTE-426 中的阿昔替尼和帕博利珠单抗的主要终点是总生存期和 PFS，在这里，终点再次达到 15 个月和 11 个月的 PFS，总生存期显然对这种联合方案有利。同样，我们在这里有一个问题—CR 率约为 10%，它们的持久性怎么样？比伊匹单抗加纳武单抗联合方案更不确定。

最后，我们看看 CLEAR 研究中的乐伐替尼和帕博利珠单抗，这项研究将这种联合方案与舒尼替尼进行了比较—再次达到了所有主要终点，客观缓解率明显更高—为 71%，与舒尼替尼相比，这种联合方案的总生存期更高。再强调一次，真正的问题是完全缓解的持久性如何？我们在曲线上看到拖尾了吗？

因此，总的来说，我们有一种 IO/IO 联合方案，有 3 种 IO/TKI 联合方案。IO/TKI 联合方案显然具有非常好的客观缓解率，很少有患者在使用它们时出现进展。这些完全缓解者的持久性不太确定，而伊匹单抗加纳武单抗—确实可能是持久缓解之王，但有一个患者亚组显然没有缓解。

McGregor 医生：

是的，将所有这些都打包到 5 分钟或更短的时间内真是太棒了，但确实很好地突出了数据，我 100% 同意，我认为，您知道，纳武单抗加伊匹单抗提供了这种持久的无治疗间期的能力，目前我们还不知道 IO/TKI 是什么，尽管以 20% 的 PD 作为最佳缓解为代价，但作为治疗肾癌的医生，为我们的患者提供如此多的选择，这真的是一个非常激动人心的时刻。

Jonasch 医生：

说到激动人心，今年的 ESMO 都展示了什么？有什么我们应该讨论的值得关注的研究吗？

McGregor 医生：

是的，我的意思是，作为一名治疗肾癌的医生，ESMO 真的很令人兴奋，我们甚至不打算讨论免疫疗法在辅助治疗中的作用的的大量数据，但我们实际上有一些关于转移性治疗新方法的非常令人印象深刻的数据，我认为最值得关注的试验之一是 COSMIC-313。这实际上是一次全体大会，是采用现代对照组药物在肾细胞癌中进行的第一项试验。所以，所有您听说过的研究，您知道，都是在研究舒尼替尼。所以这是一项试验，主要终点是中等和不良风险疾病患者的 PFS。这些是唯一入组的患者，所有患者都以 CheckMate 214 中观察到的剂量接受了纳武单抗和伊匹单抗，加或不加卡博替尼。这项试验与 CheckMate 214 的主要区别之一是患者不必接受全部 4 剂伊匹单抗即可继续接受维持治疗，这是这个方案更真实的经验。我们看到的是，这项研究实际上达到了它的主要终点，在纳武单抗/伊匹单抗中加入卡博替尼后，无进展生存期有所改善，正如我们所希望的那样，作为最佳缓解的 PD 减少了一半，从 20% 降至 10% 以下。所以我认为非常显著，这是一项采用现代对照组药物进行的积极试验。此时的总体生存数据仍不成熟，并且存在一些显著毒性，即 25% 的患者有 3 级或更高的 ALT 异常，很大一部分患者需要大剂量类固醇，但肯定是一项值得称道的试验。我认为，更长期的随访将真正决定我们如何在临床上使用这种方案，因为值得注意的是，虽然亚组—您知道，似乎是那些您认为的不良风险患者，哦，我们只需要全力以赴，给予最多的治疗—也许并没有从中获益。所以我认为，长期随访对数据的进一步分析将非常重要。

然后在非透明细胞方面，我们进行了另一项试验，观察 IO/TKI 与乐伐替尼和帕博利珠单抗在非透明细胞或组织学变异肾细胞癌中的作用，并真正强调了我们所观察到的纳武单抗和卡博替尼的数据，在那些组织学变异肾细胞癌患者中，特别是在排除了难染细胞疾病的情况下，客观缓解率达到 50%，您知道，这确实突出了我们可以在这种组织学变异肾细胞癌中进行这些试验的作用，并且我们可以为这些患者获得更好的预后。

在 ESMO，我们看到了来自 KEYNOTE-B61 的数据，这是一项单臂 2 期研究，对帕博利珠单抗加乐伐替尼作为同一人群的一线治疗方案进行了评估。因此，入组这项研究的患者患有晚期未经组织学变异肾细胞癌，他们接受了乐伐替尼和帕博利珠单抗，有将近 150 名患者，这非常显著。我们看到的是令人印象深刻的总缓解率，初始分析中的客观缓解率接近 50%，我们在乳头状、未分类易位中看到了类似于在卡博替尼和纳武单抗中看到的活性；难染细胞患者具有相同水平的缓解。现在，它不是零，但只有 13%。这些数据确实强调了我

们可以对那些患有组织学变异肾细胞癌的患者做更多的事情。

试验是可能的，通过这些试验，例如这项试验和其他试验，我们有望继续取得进展，并支持正在进行的合作性试验 PAPMET2，这项试验正在研究卡博替尼联合阿特珠单抗与卡博替尼相比在新发乳头状肾细胞癌患者中的疗效。

Jonasch 医生：

是的，令人惊讶的是，我们现在终于达到了这样一个地步，我们能够，A，在某种程度上研究所谓的非透明细胞群，并拥有一些有效药物，B，真正能够开始理解，在这个广泛的类别中，某些亚组从这些联合方案中的获益不同。例如，乳头状肾细胞癌患者正在受益于像乐伐替尼联合帕博利珠单抗或卡博替尼联合纳武单抗这样的联合方案，例如，难染细胞患者并未获益，这当然给我们留下了难染细胞人群中未满足的需求，但显然取得了进展。

看到我们如何最终获得了所谓的非透明细胞组织学的治疗方法，真的很酷，我们也开始有了这样的想法，治疗乳头状细胞不同于难染细胞，不同于其他不太常见的组织学，这可能在接下来的几年内会变得很重要。”

刚刚进入的听众朋友们，您正在收听的是 ReachMD CME。我是 Eric Jonasch 医生，今天在我身旁的这位嘉宾是 Bradley McGregor 医生。我们正在讨论晚期 RCC 患者免疫疗法的选择和测序。

McGregor 医生：

您知道，正如我们刚刚听到的那样，在 COSMIC-313 中出现了很多免疫相关不良事件 [irAE]。

那么，Jonasch 医生，当我们与患者讨论这些方案时，就免疫相关不良事件而言，我们需要牢记什么？

Jonasch 医生：

是的，听众也许对 irAE 很熟悉。我认为，当我们采用这些 IO/TKI 联合方案治疗个体患者时，关键的事情之一是如何区分这是 IO 并发症还是 TKI 并发症，以及如何解决这一问题。其中一个关键的实践点是，当有一个人出现中等级别的 AE，这可能来自两者，最重要的是您可以控制 TKI，看看不良事件是否减少，这样您就可以调整和滴定 TKI，以便能够管理它。它不同于 IO/IO 联合方案，您知道，它们显然都是 IO。但我们真正想要的是，我们正在观察腹泻，我们正在观察转氨酶升高，我们正在观察肾炎。这些是我在治疗患者时真正考虑的问题，熟悉这些不良事件并管理它们至关重要。但另一件事让我们稍感安慰，我认为，有数据表明，发生 irAE 的人更有可能产生缓解，所以这有点像我们在使用 TKI 中所看到的；那些患有高血压的人会有更好的缓解。在这里，我们看到了免疫系统激活的证据。即使这不是您当时想要的，它也与您的患者可能恢复得更好有很大关系。

McGregor 医生：

是的，当然，对于单独使用 IO/IO 的患者，我想我们在临床上都有因治疗相关不良事件而不得不停止免疫治疗的患者，而且，您知道，他们可以继续治疗并在很长一段时间内恢复得很好。因此，我认为更好地了解免疫相关不良事件以及哪些人会发生这类事件很重要，但正如您所说，我们可能无法避免这类事件，因为它们可能与我们显然正在寻找的疗效有关。

Jonasch 医生：

是的，您知道，出现了那么多不同的治疗方法，并且在国际和地区范围内有不同程度的可用性。McGregor 医生，在肾细胞癌治疗中有哪些区域性考虑因素？

McGregor 医生：

是的，我的意思是，您和我都非常幸运，因为我们在美国行医，您知道，通过 FDA 和基于早期数据的加速批准，我们可以让药物以最快的速度进入临床，但这并不是在所有地方都一样。因此，一种药物联合方案或一种新药在其他地方获得批准的时间与在美国获得批准的时间相比肯定会有很大的滞后，这可能是相当具有挑战性的。您知道，它真正让人理解了什么是 FDA 认为重要的东西。在预后和验证数据方面，它可能与欧盟认为重要的东西略有不同，随着试验的开展，考虑到这一点，真正重要的是要说明这项试验将如何获得批准，不是在美国，而是在全球，所以我们不会将这种批准仅限于一小部分人群。然后很明显，延迟批准有时会使得一些试验更加难以理解，您知道，如果根据患者在哪里招募，二线或三线可能提供什么。如果它是不同的，那显然会有一些影响 - 特别是当我们查看其中一些试验的总体生存数据时。所以我认为这肯定是在发展。现在每一次会议似乎都越来越多地提到我们如何协调指南，以便我们能够在全球范围内获得这些药物和这些新的治疗方案，而不仅仅是在世界的某一个地区。

Jonasch 医生：

是的，很好的观点，我想最终，如果与对照组药物相比，这种疗法在关键参数方面提供了明确、有力的改善，那么对于监管机构和世界各地的价值主张来说，这最终会变得更加容易销售，我认为好消息是，我们正在谈论的许多方案都证明了这一点，并证明了对我们患者的价值。

好的，这真是一场精彩的对话，但在结束之前，McGregor 医生，您能与我们的听众分享下您在这方面所了解的关键信息吗？

McGregor 医生：

是的，我的意思是，我认为这是一次很好的讨论。我认为最重要的信息是，一线环境下的双重疗法真的是治疗的主流，它实际上是基于目前的临床因素，我想 - 我希望通过持续的工作和即将完成的试验，正如您所指出的，我们也许能够拥有一些很好的生物标志物来帮助我们

的患者选择正确的治疗方法。

我的意思是，作为一名治疗肾癌患者的 GU 内科肿瘤医师，我认为这无疑是一个非常激动人心的时刻，在这个时候，我们有许多不同的选择可以与患者讨论，我认为我们总体上看到的是，很明显，在一线环境中加强治疗是至关重要的，双重治疗确实是治疗的主流，无论是双重免疫疗法联合方案还是 IO/TKI 联合方案。我认为进一步的研究正在进行中，我认为它们将在多个方面帮助我们。我希望通过正在进行的研究可以找到生物标志物，这样我们就可以与患者进行讨论，嘿，根据我们对您肿瘤的观察，这是为您提供缓解的最佳机会。而且我认为，我们也正在进行试验。我们看到了纳武单抗、伊匹单抗和卡博替尼的第一个三联组数据，并且正在进行的试验是在乐伐替尼和帕博利珠单抗的基础上，联合另一种 CTLA-4 抑制剂或 HIF-2 抑制剂贝组替凡。我认为这些试验有望继续向前推进，因为我认为，我们现在希望的是通过这些治疗可以为少数患者提供持久的长期控制，我们希望为更多的患者提供这种控制，我认为只有通过持续的试验和与患者的合作，我们才能做到这一点。

Jonasch 医生：

是的，很好的观点，McGregor 医生，在正确的时间为正确的患者提供正确的治疗是我们正在慢慢接近的目标。而且，我认为最重要的是，我们需要让患者参与到决策中来。我认为，共同决策的概念确实是在肿瘤学中出现和发展的，它能够确保患者选择采用哪种治疗方法，因为有许多不同的治疗方法，以一种患者能够为自己做出最佳选择的方式告知患者，以及当患者接受治疗时，使患者能够调整治疗，必要时停止治疗，告知治疗团队他们的副作用，实际上最终确实会让患者恢复得更好，活得更久，感觉更好。非常非常激动人心的时刻，完全同意，并期待看到未来 5 年或 10 年会发生什么。

遗憾的是，我们今天的时间就到这里了，感谢大家的收听，感谢 McGregor 医生，感谢您的参与，感谢您的精彩见解。很高兴今天能与您进行对话。

McGregor 医生：

当然。很高兴与您交谈，并进行了精彩的讨论。

主持人：

您收听的是 ReachMD CME。本次活动由 Prova Education 举办。

要获得免费的 CME 学分或下载本次活动内容，请前往 ReachMD.com/Prova。感谢您的收听。