

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

Presentador:

Bienvenidos a CME en ReachMD. Esta actividad llamada "Selección y secuenciación de las inmunoterapias para pacientes con RCC avanzado" está coordinada por Prova Education.

Antes de comenzar, asegúrense de revisar las declaraciones de divulgación de apoyo docente y comercial, además de los objetivos de aprendizaje.

Dr. Jonasch:

Las inmunoterapias han cambiado radicalmente el panorama del tratamiento para el carcinoma de células renales o RCC. ¿Conocen los datos clínicos más recientes sobre inmunoterapia? Deberán conocerlos para optimizar los resultados de sus pacientes en primera línea y más allá.

Esto es CME en ReachMD, y soy el Dr. Eric Jonasch.

Dr. McGregor:

Y yo soy el Dr. Brad McGregor.

Dr. Jonasch:

Para comenzar, Dr. McGregor, ¿cuáles son los factores que tienen un impacto en la selección de las terapias para el carcinoma de células renales?

Dr. McGregor:

Sí, ya sabe, esta es una pregunta fundamental. Es algo con lo que luchamos todos los días en la clínica. Cuando se aprobaron por primera vez los VEGF/TKI [inhibidores de la tirosina quinasa] para el carcinoma de células renales, disponíamos de una estratificación de factores de riesgo que era buena, desarrollada para ayudar a pronosticar el estado de los pacientes, y ahora esos modelos de factores de riesgo son realmente importantes cuando pensamos en las terapias de primera línea. Según las directrices de la NCCN [National Comprehensive Cancer Network], el IMDC [International Metastatic RCC Database Consortium] y el MSKCC [Memorial Sloan-Kettering Cancer Center] utilizan factores clínicos para ayudar a pronosticar la evolución del paciente. Lo más importante es cuánto tiempo ha pasado desde la nefrectomía hasta la terapia sistémica inmunológica, si es menos o más de un año, y luego el estado de rendimiento, y luego nos fijamos en diferentes valores de laboratorio, y cada modelo se fija en unos diferentes. Nos fijamos en la anemia, la neutrofilia, la trombocitosis, la hiperglucemia o la LDH [lactato deshidrogenasa], así que, ya sabe, existen diferentes calculadores que usamos y podemos agrupar a los pacientes en categorías de riesgo bajo, intermedio o favorable. Si observamos las directrices de la NCCN para el carcinoma de células renales claras de primera línea, las recomendaciones según si es favorable o no son diferentes y eso se basa en el diseño de los ensayos. Para una enfermedad favorable, están presentes las combinaciones de IO/TKI, sean cabozantinib con nivolumab, lenvatinib con pembrolizumab o axitinib y pembrolizumab. Mientras que para las enfermedades de riesgo bajo o riesgo intermedio, se suma nivolumab/ipilimumab como también cabozantinib en base al CABOSUN. Así que contamos con todas estas diferentes opciones y a menudo con muchas más, ¿cómo elegimos entre una u otra? Puede depender de las preferencias del paciente y desafortunadamente muchas veces depende del seguro. Cronograma de las infusiones,

algunas infusiones son cada 2 semanas y algunos tan poco frecuentes como cada 6 semanas con pembrolizumab, y esos factores diferentes, y luego, obviamente, todo esto es para una enfermedad de células claras.

Y empezamos a pensar en aquellos pacientes con carcinomas de células que no son claras, aquellas histologías variables. Esto incluye a una gran variedad de tumores, biología muy distinta. Y en esta situación, es un escenario completamente diferente, donde la terapia dirigida a la histología es cada vez más importante, aunque ahora tenemos datos de que algunas de las combinaciones de IO/TKI – nivolumab y cabozantinib, lenvatinib y pembrolizumab– pueden ser bastante efectivas en esa terapia de primera línea. Por lo tanto, cuando consideramos las opciones de primera línea, tenemos que conversar con el paciente sobre lo que es importante para ellos en relación con lo que comprenden y los riesgos/beneficios de cada enfoque a las toxicidades, así como, ya sabe, toxicidades financieras y la carga sobre el paciente cuando busca iniciar este tratamiento.

Dr. Jonasch:

Sí, es muy interesante, Brad, cómo estos simples algoritmos que usamos al observar las características clínicas y de laboratorio en 2022 siguen siendo la forma más valiosa de estratificar a nuestros pacientes. Con suerte, dentro de los próximos 5 a 10 años vamos a elaborar mejores características moleculares, pero concuerdo en que esta es una forma muy pero muy importante de estratificar a nuestros pacientes.

Dr. McGregor:

Absolutamente. Esperamos algún día poder tener marcas moleculares que nos ayuden a elegir cuál es la terapia más adecuada para cada paciente. Ya se logró con otras enfermedades y estamos trabajando incansablemente para lograr lo mismo con el cáncer renal.

Pero, Dr. Jonasch, ahora que conocemos los factores que debemos tener en cuenta en el momento de seleccionar la terapia para el carcinoma de células renales, ¿de qué datos clínicos disponemos realmente en este contexto de primera línea para ayudar en la toma de decisiones?

Dr. Jonasch:

Es una gran pregunta, Brad. Contamos con mucha información y podemos dividirla en los estudios CheckMate, que tienen una cadena principal de nivolumab y los estudios KEYNOTE que tienen una cadena principal de pembrolizumab. Observemos el CheckMate 214, que es una combinación de ipilimumab y nivolumab, se trata de un estudio cuyo criterio de valoración primario era la tasa de respuesta objetiva, la PFS [supervivencia libre de progresión] y la supervivencia general en la población de pacientes con riesgo bajo o intermedio. Cumplió con creces su objetivo primario de supervivencia general y tuvo una SLP y una TRO [tasa de respuesta objetiva] superiores a las del comparador sunitinib, pero hay un par de puntos importantes con esta combinación. El primero es que, A, tiene una CR [respuesta completa] duradera realmente buena en aquellos individuos que responden. B, la PD [enfermedad progresiva] como mejor respuesta es bastante alta, casi un 20% de los pacientes no se beneficiaron. Y el tercero es que en la subcategoría de riesgo favorable –hay casi un cuarto de los pacientes que tenían esa subcategoría– la PFS y la ORR fueron mejores para sunitinib que para ipilimumab y nivolumab, aunque la supervivencia general fue bastante parecida. Es un agente muy interesante, definitivamente hay algunos efectos adversos que debemos tener en cuenta. Cabozantinib y nivolumab en el estudio CheckMate-9ER tenían como criterio de valoración primario la PFS –se observa una ventaja realmente buena de la SLP de la combinación sobre sunitinib, 16 meses frente a 8 meses– mejoró la supervivencia general, mejoró la tasa de respuesta objetiva. Las tasas de CR también se sitúan entre el 10% y el 12%, no se sabe con certeza si son duraderas, pero la mejor respuesta a la PD es bastante baja, entre el 5% y el 6%.

Pasando a los estudios troncales con pembrolizumab, axitinib y pembrolizumab en KEYNOTE-426 tenían como criterio de valoración primario la supervivencia general y la PFS, y aquí, una vez más, se cumplieron los criterios de valoración: PFS de 15 frente a 11 meses, la supervivencia general es claramente favorable para la combinación. Una vez más, la pregunta es: ¿cómo de duraderas son unas tasas de CR en torno al 10%? Más inciertas que para la combinación ipi + nivo.

Y, por último, tenemos lenvatinib y pembrolizumab, que formaba parte del estudio CLEAR, en el que se analizó esa combinación en comparación con sunitinib; una vez más, cumplió todos sus criterios de valoración primarios, con una tasa de respuesta objetiva claramente superior, 71% para la combinación en comparación con la supervivencia general más alta de sunitinib. Y una vez más, la pregunta es: ¿cómo de duraderas son las respuestas completas? ¿Estamos viendo una cola en la curva?

Así que, en resumen, tenemos una combinación de IO/IO, tenemos 3 combinaciones de IO/TKI. Las combinaciones de IO/TKI realmente tienen muy buenas tasas de respuesta objetiva, muy pocos pacientes progresan. La durabilidad de estos pacientes que responden por completo, más incierta, y ipi + nivo – probablemente el rey de la respuesta duradera pero hay un subconjunto de los individuos que claramente no responden.

Dr. McGregor:

Es asombroso incluir todo eso en 5 minutos o menos. Realmente menciona todos los datos importantes y estoy 100% de acuerdo.

Creo que nivo + ipi ofrece esa capacidad para el intervalo libre de tratamiento duradero y todavía no sabemos qué es IO/TKI, aunque en detrimento de ese 20% de PD como mejor respuesta pero es un momento realmente emocionante como médico que trata el cáncer renal tener tantas opciones disponibles para nuestros pacientes.

Dr. Jonasch:

Hablando de cosas emocionantes, ¿qué se presentó en ESMO este año? ¿Hubo algún estudio interesante del que deberíamos hablar?

Dr. McGregor:

Sí. Quiero decir, ESMO fue realmente emocionante para mí que soy un médico que trata el cáncer renal y no vamos a ahondar mucho en los datos que se presentaron sobre el rol de la inmunoterapia en el entorno adyuvante, pero en realidad obtuvimos algunos datos fantásticos al observar los enfoques nuevos en el entorno metastásico y creo que uno de los ensayos más interesantes fue el COSMIC-313. En realidad fue el primer ensayo realizado en carcinoma de células renales con un comparador moderno. Así que todos los estudios sobre los que ha oído hablar estaban buscando obtener sunitinib. Este fue un ensayo, el parámetro principal era PFS en pacientes con enfermedad de riesgo bajo o intermedio. Esos fueron los únicos pacientes incluidos, y a todos se les administró nivolumab e ipilimumab en las dosis observadas en CheckMate 214, con o sin cabozantinib. Una de las principales diferencias en este ensayo de CheckMate 214 es que los pacientes no tenían que recibir las 4 dosis de ipilimumab para poder recibir la terapia de mantenimiento, lo que supone una mayor experiencia real con el régimen. Y lo que vimos es que el estudio realmente cumplió su objetivo primario, y hubo una mejora en la supervivencia libre de progresión con la adición de cabozantinib a nivolumab/ipilimumab, y como esperábamos, la PD como mejor respuesta se redujo a la mitad del 20% a menos del 10%. Así que creo que es un ensayo positivo con un comparador moderno. Los datos de supervivencia general en este punto siguen siendo inmaduros y hubo algunas toxicidades notables en el sentido de que el 25% de los pacientes tuvieron anomalías ALT de grado 3 o superior, una gran proporción de pacientes requirieron dosis altas de esteroides, pero sin duda un ensayo encomiable. Creo que un seguimiento a más largo plazo va a determinar realmente cómo vamos a utilizar este régimen en la clínica, porque aunque el subconjunto –ya sabe, parecía que los pacientes de bajo riesgo donde se podría pensar, oh, solo tenemos que ir a por todas, que recibían mayor cantidad de terapia– quizás no gozó de los beneficios. Así que pienso que para realizar un seguimiento más a largo plazo, será muy importante analizar los datos detalladamente.

Y luego, en términos de células no claras, tuvimos otro ensayo que examina el papel de IO / TKI con lenvatinib y pembrolizumab en células no claras o variante histología del carcinoma de células renales y realmente reforzado lo que habíamos visto con los datos presentados para nivolumab y cabozantinib, donde en aquellos pacientes con carcinoma de células renales de histología variante, excluyendo específicamente la enfermedad cromóforo, hubo una tasa de respuesta objetiva del 50%, y realmente destaca el papel de, ya sabes, que podemos hacer estos ensayos en este carcinoma de células renales de histología variante y que podemos lograr mejores resultados para estos pacientes.

En ESMO observamos datos de la KEYNOTE-B61, que es un ensayo de fase 2 de un solo brazo que estaba evaluando a pembrolizumab más lenvatinib como tratamiento de primera línea para esa misma población. Así que a estos pacientes que se estudiaron con carcinoma de células renales avanzado con histología variable y sin tratar se les administró lenvatinib y pembrolizumab. Tuvieron cerca de 150 pacientes, lo que es bastante sorprendente. Y lo que vimos es una tasa de respuesta impresionante en general, con una tasa de respuesta objetiva cercana al 50% en el análisis inicial, y vimos actividades en la translocación papilar, no clasificada, similares a las que vimos con cabo nivo; los cromóforos presentan un mismo nivel de respuesta. Ahora, no eran ceros sino que solo era un 13%. Estos datos señalan que podemos hacer más con esos pacientes con carcinoma de células renales con histología variable.

Los ensayos son posibles y mediante estos ensayos, tales como este y otros, podemos con suerte continuar progresando y apoyando el ensayo en curso, el PAMET2 cooperativo, que está observando cabozantinib y atezolizumab contra cabozantinib en esos pacientes que padecen carcinoma de células renales papilar.

Dr. Jonasch:

Es increíble que finalmente estemos llegando a un punto en el que podemos, A, observar la población de células que no son claras y tener algunos agentes efectivos y B, ser capaces de empezar a comprender que en esta vasta categoría existen ciertos subconjuntos que se benefician de estas combinaciones de forma diferente. Por ejemplo, los pacientes con carcinoma papilar de células renales se están beneficiando de combinaciones como lenvatinib y pembrolizumab o cabozantinib y nivolumab de formas que, por ejemplo, no lo hacen los cromóforos, lo que, por supuesto, nos deja con esa necesidad no cubierta en la población cromóforo, pero es evidente que se está avanzando.

Y es realmente genial ver cómo por fin estamos consiguiendo terapias para lo que llamamos una histología de células no claras, y estamos empezando a tener esta idea de que el tratamiento de papilar diferente de cromóforo diferente de otras de las histologías menos comunes probablemente va a ser importante en el próximo par de años.

Para aquellos que se acaban de incorporar, están escuchando CME en ReachMD. Soy el Dr. Eric Jonasch, y hoy me acompaña el Dr. Bradley McGregor. Estamos conversando sobre la selección y la secuenciación de las inmunoterapias para pacientes con RCC avanzado.

Dr. McGregor:

Como hemos escuchado, con COSMIC-313 teníamos bastantes eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario [irAE].

Entonces, Dr. Jonasch, ¿qué debemos tener en cuenta en cuanto a los efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario cuando hablemos de estos regímenes con nuestros pacientes?

Dr. Jonasch:

Sí, es probable que los oyentes estén familiarizados con los irAE en gran medida. Creo que una de los aspectos principales cuando estamos tratando a los individuos con estas combinaciones de IO/TKI es cómo distinguir si se trata de una complicación derivada de IO o de TKI y cómo abordarla. Y uno de los puntos clave de la práctica es que cuando se tiene un individuo que tiene un nivel moderado de AE, que podría ser de ambos, lo bueno es que se puede mantener el TKI, y se puede echar un vistazo a si ese evento adverso disminuye o no, y de esa manera se puede modular y valorar el TKI para poder manejarlo. Es diferente de una combinación IO/IO donde sabe que obviamente todo es IO. Pero lo que estamos buscando aquí, estamos observando la diarrea, estamos observando la transaminitis y estamos observando la nefritis. Estas son las cosas que considero cuando estoy tratando a mis pacientes y es realmente importante conocer estos eventos adversos y manejarlos. Pero la otra cosa que nos da un poco de tranquilidad es que hay datos que sugieren que es más probable que los individuos que desarrollan un irAE tengan una respuesta, así que se parece un poco a lo que vimos con los TKI; aquellos que tenían hipertensión respondieron mejor. Aquí, estamos viendo esa prueba de activación del sistema inmunitario. Aunque no sea exactamente lo que quería en ese momento, se asocia a una mayor probabilidad de que su paciente mejore.

Dr. McGregor:

Sí, absolutamente. Y respecto de los pacientes con solo IO/IO, creo que ambos tenemos pacientes en la clínica que tuvieron que abandonar la inmunoterapia debido a un evento adverso relacionado con el tratamiento y, ya sabe, pueden continuar y seguir estando bien sin la terapia durante un período largo de tiempo. Por lo tanto, creo que es importante comprender mejor los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario y quienes los sufren, pero como usted ha dicho, puede que no podamos evitarlos porque pueden estar asociados con la eficacia que estamos buscando.

Dr. Jonasch:

Sí, están apareciendo muchos tratamientos diferentes y su disponibilidad varía a nivel internacional y regional. Dr. McGregor, ¿cuáles son algunas de las consideraciones regionales para el tratamiento del carcinoma de células renales?

Dr. McGregor:

Sí, usted y yo somos muy afortunados de ejercer en Estados Unidos, donde probablemente los fármacos llegan más rápido a la clínica gracias a la FDA y a las aprobaciones aceleradas basadas en datos tempranos, pero no ocurre lo mismo en todas partes. Puede haber un desfase importante entre el momento en que se aprueba una combinación de medicamentos o un nuevo fármaco en Estados Unidos y el momento en que se aprueba en el resto del mundo, lo que puede suponer todo un reto. Depende de lo que la FDA entiende que es importante. Puede ser ligeramente diferente de lo que la UE considera importante en términos de resultados y datos de confirmación, y a medida que se desarrollan los ensayos y, pensando en esto, es realmente importante decir cómo este ensayo conducirá a la aprobación no en los Estados Unidos, sino a nivel mundial, por lo que no estamos limitando esa aprobación a solo una pequeña población. Y obviamente si se retrasa la aprobación puede hacer que estos ensayos sean a veces más difíciles de comprender, ya sabe, si en base a dónde se inscribieron los pacientes, lo que puede estar disponible en segunda línea o tercera línea. Si es diferente, eso obviamente puede empañar algunos de los, específicamente los datos de supervivencia general al observar algunos de estos ensayos. Pienso que es algo que está evolucionando. En todas las reuniones parece que se habla cada vez más de cómo armonizar las directrices para poder acceder a estos fármacos y regímenes terapéuticos novedosos en todo el mundo, no solo en una zona.

Dr. Jonasch:

Excelente. Supongo que al final del día, si la terapia ofrece una mejora significativa para los parámetros clave en comparación con los agentes de comparación, esto termina convirtiéndose en una venta más sencilla para los agentes regulatorios y para las proposiciones de valor en todo el mundo y creo que la buena noticia es que un número de regímenes de los que estamos hablando demuestran esto mismo y el valor para nuestros pacientes.

Esto ha sido una conversación fascinante, pero antes de terminar, Dr. McGregor, ¿podría compartir con el público el mensaje que quiere transmitir?

Dr. McGregor:

Sí, quiero decir, creo que ha sido una conversación muy buena. Creo que el mensaje para transmitir es que la terapia con doblete en el entorno de la primera línea es realmente el pilar del tratamiento y está basado en los factores clínicos y creo, espero que mediante el trabajo continuo y también los ensayos que se llevarán a cabo, seremos capaces de, como ha señalado, contar con algunos biomarcadores para ayudarnos a decidir cuál es la terapia correcta para nuestros pacientes.

Quiero decir, creo que es sin duda un momento muy emocionante para ser un oncólogo genitourinario que trata pacientes con cáncer de riñón y tenemos tantas opciones diferentes sobre las que podemos conversar con nuestros pacientes en este momento, y creo que lo que hemos visto en líneas generales deja claro que es primordial la intensificación de la terapia en el entorno de primera línea y la terapia con doblete es el pilar de la terapia, sea este una combinación de inmunoterapia con doblete o una combinación de IO/TKI. Pienso que hay más estudios en curso y creo que van a ayudarnos de muchas formas. Espero que con los estudios que están en curso encontremos biomarcadores para que podamos tener esa conversación con nuestros pacientes, basándonos en lo que vemos en su tumor, esto tiene más posibilidades de ofrecerle una respuesta. Y creo también que hay ensayos en curso. Hemos visto los primeros datos de triplete con nivolumab, ipilimumab, y cabozantinib y hay ensayos en curso que buscan desarrollar lenvatinib y pembrolizumab con otro inhibidor de CTLA-4 o el belzutifan inhibidor de HIF-2. Y creo que es de esperar que estos ensayos lleven a un gran cambio, porque creo que lo que esperamos ahora con estos tratamientos es que hay una minoría de pacientes a los que podemos proporcionar ese control duradero a largo plazo, y queremos hacer eso para más de nuestros pacientes, y creo que solo a través de los ensayos en curso y la colaboración con nuestros pacientes vamos a conseguirlo.

Dr. Jonasch:

Excelente, Dr. McGregor, y contar con la terapia adecuada para el paciente adecuado en el momento adecuado es algo a lo que nos estamos acercando lentamente. Pero también, pienso que mi mensaje para transmitir es que debemos implicar al paciente en la toma de decisiones. Y el concepto de toma de decisiones compartidas es algo que realmente está surgiendo y evolucionando en oncología y se trata de asegurarse de que el tratamiento que el paciente elija, porque hay muchos tratamientos diferentes disponibles, informar al paciente de forma que pueda elegir lo que es mejor para él y también cuando el paciente está en terapia, permitirle al paciente ajustar el tratamiento, seguir con la terapia si es necesario, informarle al equipo de tratamiento los efectos adversos, realmente permite al paciente mejorar, vivir más tiempo y sentirse mejor. Es un momento sumamente emocionante, concuerdo completamente y ansiamos ver lo que traerán los próximos 5 o 10 años.

Desafortunadamente, este es todo el tiempo que tenemos hoy, así que quiero agradecer a nuestro público por escuchar y agradecerle a usted, Dr. McGregor, por acompañarme y por compartir sus valiosos conocimientos. Un placer haber conversado hoy con ustedes.

Dr. McGregor:

Absolutamente. Un placer haber conversado con usted. Fue una gran conversación.

Presentador:

Esto fue CME en ReachMD. Esta actividad está coordinada por Prova Education.

Para recibir sus créditos CME gratuitos o descargar esta actividad, visite ReachMD.com/Prova. Gracias por escuchar.