

# OPDIVO®: eine Basis – 2 Kombinationen beim 1L RCC



bei allen Patienten mit intermediärem oder  
ungünstigem Risikoprofil<sup>a</sup>



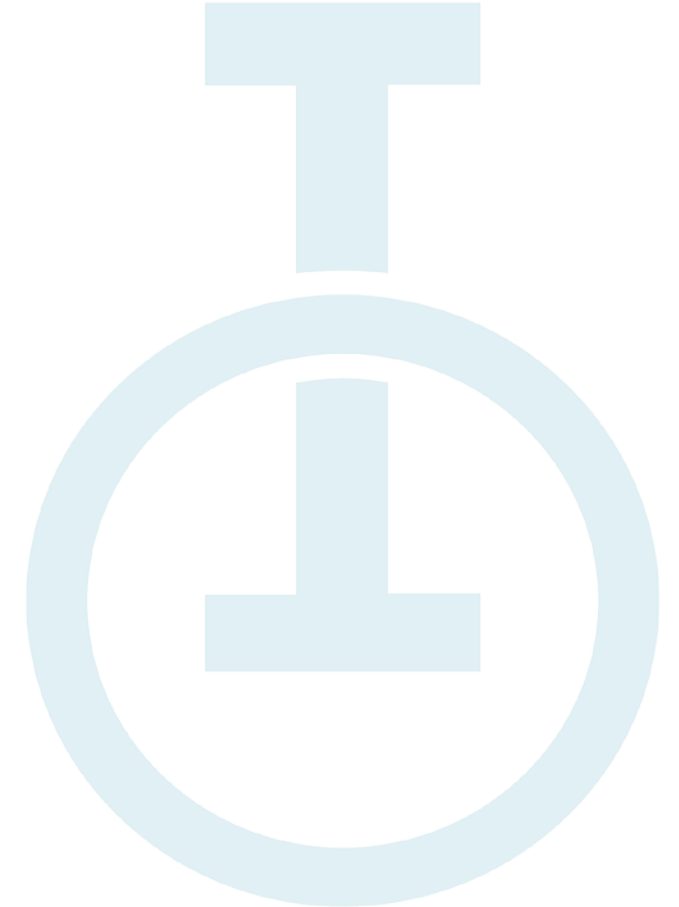
unabhängig vom IMDC-Risikoprofil<sup>b</sup>

<sup>a</sup> OPDIVO® ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert.  
<sup>b</sup> OPDIVO® ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.

# OPDIVO® + YERVOY® Nivolumab + Ipilimumab

Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms  
bei Erwachsenen mit intermediärem / ungünstigem Risikoprofil

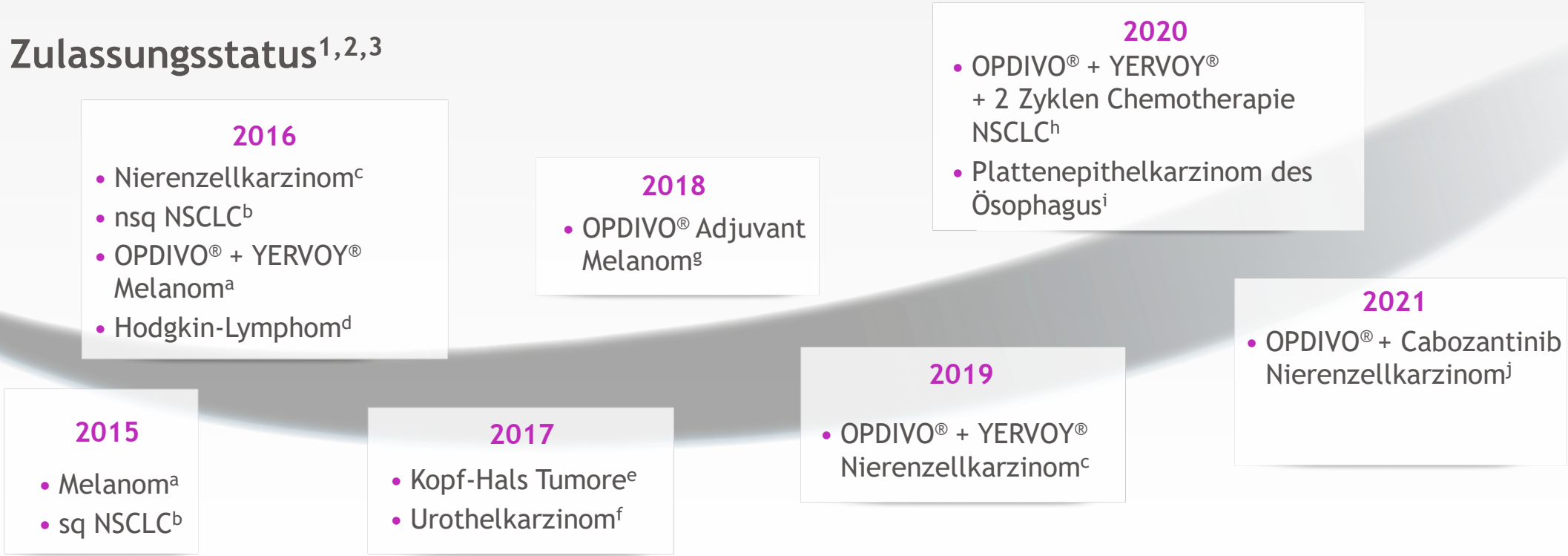
OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand Yervoy®-Fachinformation, aktueller Stand



# OPDIVO® - Chance auf Langzeitüberleben bei zahlreichen Tumorentitäten<sup>1</sup>

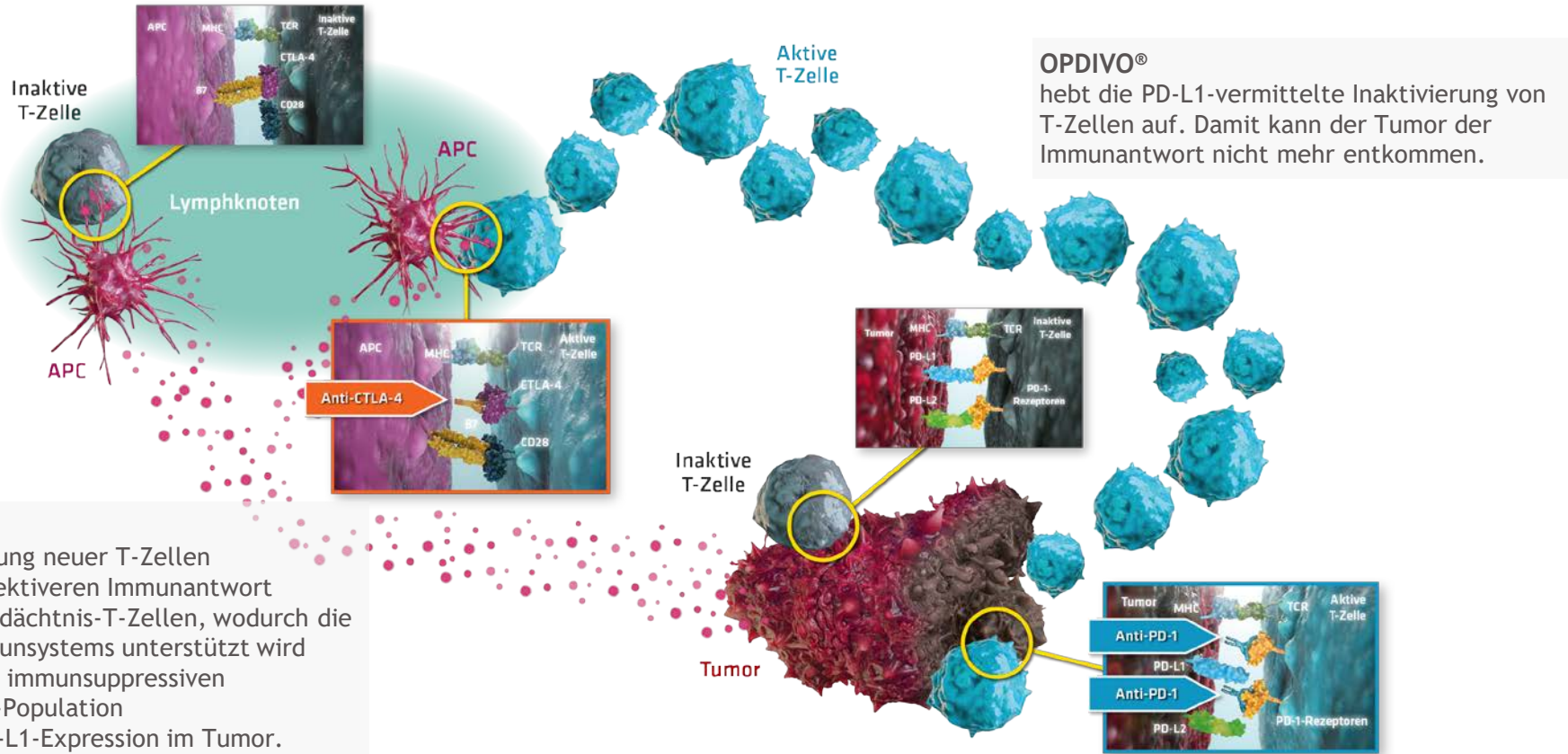


## Zulassungsstatus<sup>1,2,3</sup>



1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand; 2. YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand; 3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>  
a OPDIVO® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt. b OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. c OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. OPDIVO® ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert. d OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert. e OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert. f OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert. g OPDIVO® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert. h OPDIVO® ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert. i OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert. j OPDIVO® ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.

# OPDIVO® + YERVOY®: Ein einzigartiges immunologisches Zusammenspiel<sup>1-14</sup>



YERVOY® führt zu

- einer stetigen Aktivierung neuer T-Zellen und somit zu einer effektiveren Immunantwort
- einer Erhöhung von Gedächtnis-T-Zellen, wodurch die Reaktivierung des Immunsystems unterstützt wird
- einer Verringerung der immunsuppressiven regulatorischen T-Zell-Population
- einer Erhöhung der PD-L1-Expression im Tumor.

OPDIVO® hebt die PD-L1-vermittelte Inaktivierung von T-Zellen auf. Damit kann der Tumor der Immunantwort nicht mehr entkommen.

Modifiziert nach Wolchok, Peggs, Blank, Hamaishi, Nurieva 1-5

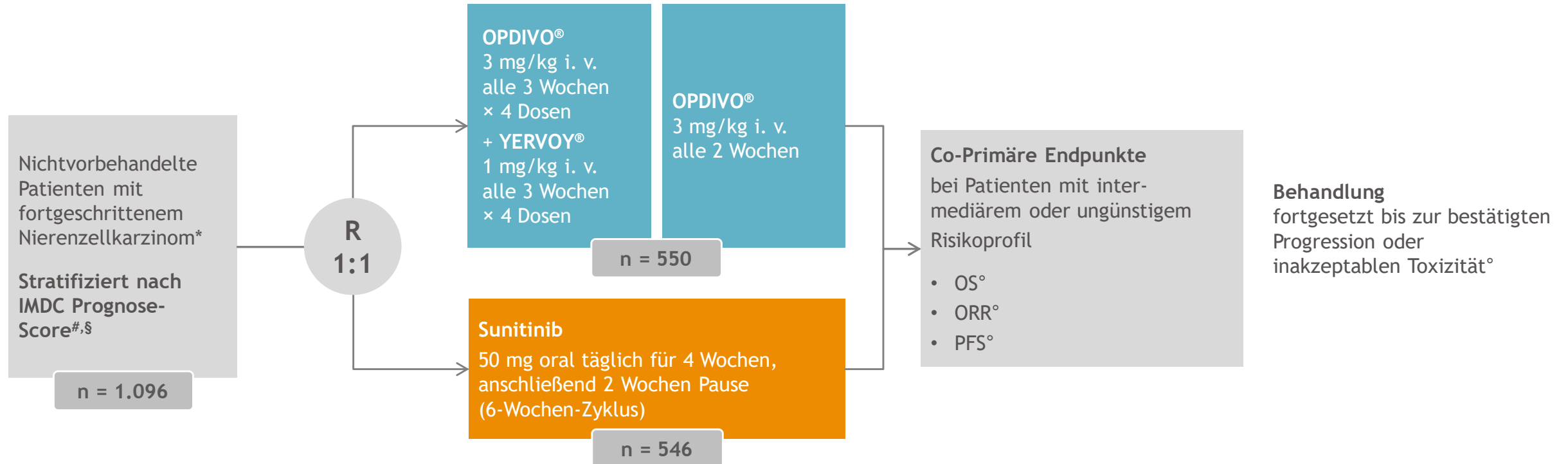
APC = Antigen Presenting Cell; CTLA-4 = Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4; MHC = Major Histocompatibility Complex; PD-1 = Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1 = Programmed Death Ligand 1; PD-L2 = Programmed Death Ligand 2; TCR = T-Cell Receptor; 1. Wolchok J et al. *J Clin Oncol* 2013; ASCO Annual Meeting Abstracts 31: 15\_suppl; 2. Peggs KS et al. *Curr Opin Immunol* 2006; 18(2): 206-13; 3. Blank C et al. *Cancer Immunol Immunother* 2007;56(5):739-45; 4. Hamanishi J et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(9):3360-5; 5. Nurieva R et al. *Immunol Rev* 2009;229(1):88-100; 6. Wei SC et al. *Cancer Discov* 2018;8(9):1069-1086; 7. Wei SC et al. *PNAS* 2019;116(45):22699; 8. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-264; 9. Rowshanravan B. *Blood* 2018;131(1):58-67; 10. Weber JS et al. *J Immunother* 2012;35(1):89-97; 11. Ribas A. *N Engl J Med* 2012;366(26):2517-2519; 12. Darvin P et al. *Exp Mol Med* 2018;50(12): 1; 13. de Coana YP et al. *Oncotarget* 2017;8(13):21539; 14. Curran MA et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(9):4275-4280

# CheckMate 214



OPDIVO® ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem / ungünstigem Risikoprofil indiziert

# CheckMate 214 - Studiendesign<sup>1</sup>



\* Unter anderem waren von der Studie ausgeschlossen Patienten, die vor oder bei Studienbeginn mit dem Nierenzellkarzinom assoziierte Hirnmetastasen oder eine akute Autoimmunerkrankung oder andere gesundheitliche Beeinträchtigungen hatten, die die Gabe systemische Immunsuppressiva erforderten (siehe Studienprotokoll für vollständige Auflistung).

# nach IMDC-Prognose-Score, ca. 75% der Studienteilnehmer waren Patienten mit intermediärem/ungünstigen Risikoprofil (IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium)

§ Stratifizierung neben IMDC-Prognose-Score auch über geografische Region (USA / Kanada und Europa / Rest der Welt)

° Medianes Follow-up 49 Monate<sup>2</sup>

1. Motzer RJ et al. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90

# CheckMate 214 - Ein- und Ausschlusskriterien\*



## Einschlusskriterien

- Alter mindestens 18 Jahre
- Nichtvorbehandeltes fortgeschrittenes oder metastasiertes klarzelliges Nierenzellkarzinom
- Messbare Erkrankung nach RECIST (Version 1.1)
- Karnofsky-Index  $\geq 70$

## Ausschlusskriterien

- Patienten mit Autoimmunerkrankungen
- Patienten mit Hirnmetastasen
- Gebrauch von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva

# CheckMate 214 - Baseline-Charakteristika\*

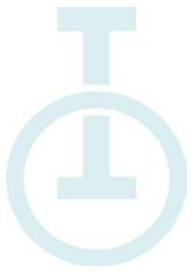


Charakteristika	Intention-to-Treat-Population	
	NIVO+IPI n = 550	SUN n = 546
Medianes Alter, Jahre	62	62
Männlich, %	75	72
IMDC-Prognose-Score, %#		
Günstiges Risikoprofil (0)	23	23
Intermediäres Risikoprofil (1-2)	61	61
Ungünstiges Risikoprofil (3-6)	17	16
Region, %		
USA	28	28
Kanada und Europa	37	36
Rest der Welt	35	36
PD-L1-Expression, n / Auswertbare Datensätze, %	n = 499	n = 503
< 1%	77	75
≥ 1%	23	25

Motzer RJ et al. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90; \* Die Prozentwerte ergeben aufgrund von Rundungstoleranzen in Summe möglicherweise nicht 100 %

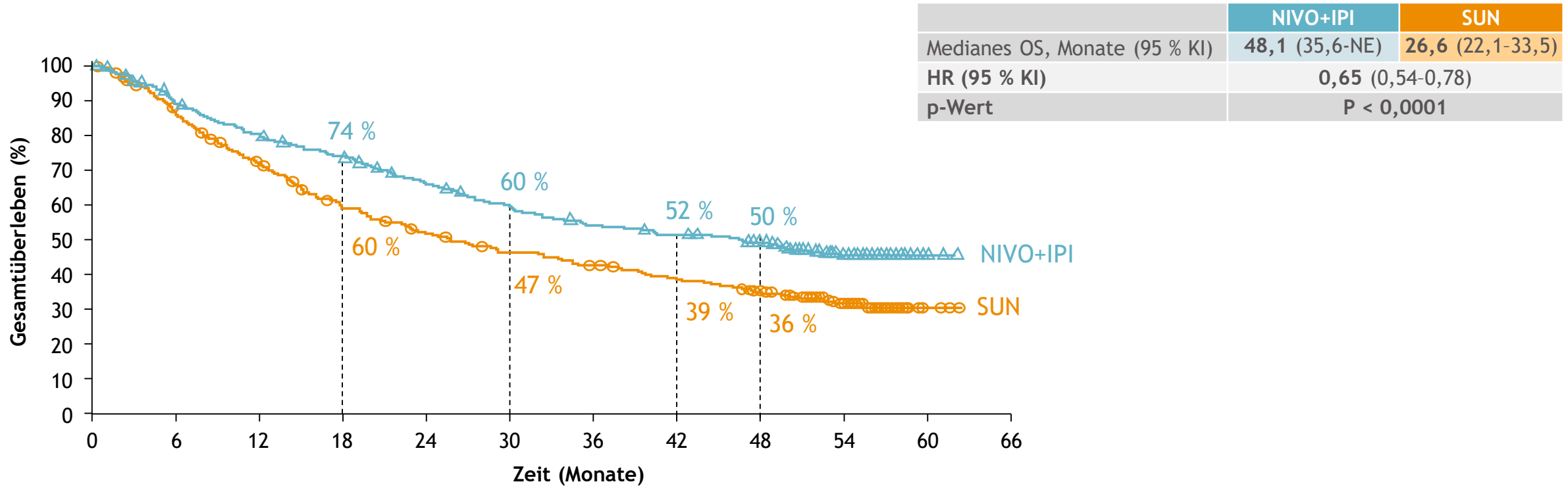
# Patienten mit einem günstigen Risikoprofil hatten einen IMDC-Score von 0, Patienten mit einem intermediären Risikoprofil hatten einen IMDC-Score von 1 oder 2 und Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil hatten einen IMDC-Score von 3 bis 6. IMDC-Risiko-Scores waren definiert durch die zutreffende Anzahl der folgenden Risikofaktoren: Karnofsky-Performance-Status-Score von 70 (auf einer Skala von 0 bis 100 wobei niedrigere Werte größere Einschränkungen bedeuten; Patienten mit einem Performance-Status von < 70 wurden aus der Studie ausgeschlossen), ein Zeitraum von weniger als einem Jahr von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung, ein Hämoglobin-Wert unter dem unteren Normwert, eine korrigierte Serum-Kalzium-Konzentration von mehr als 10 mg/dL (2,5 mmol/L), eine absolute Neutrophilen-Zahl über dem oberen Normwert und eine Thrombozytenzahl über dem oberen Normwert





# Effektivität

# CheckMate 214 - Gesamtüberleben bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil



Patienten unter Risiko

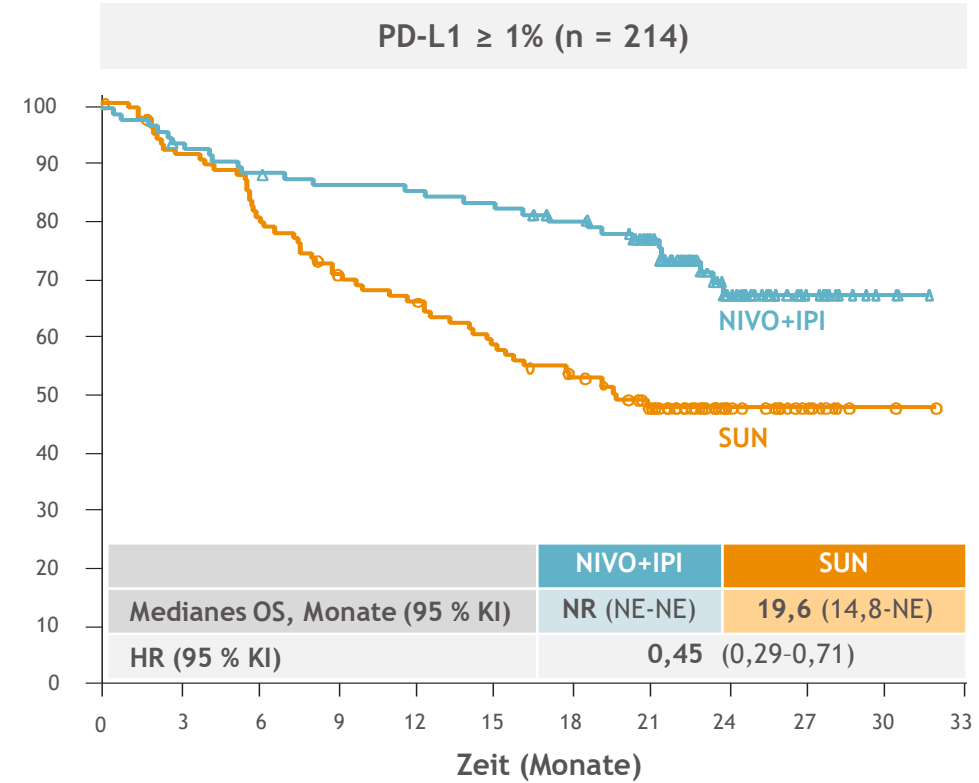
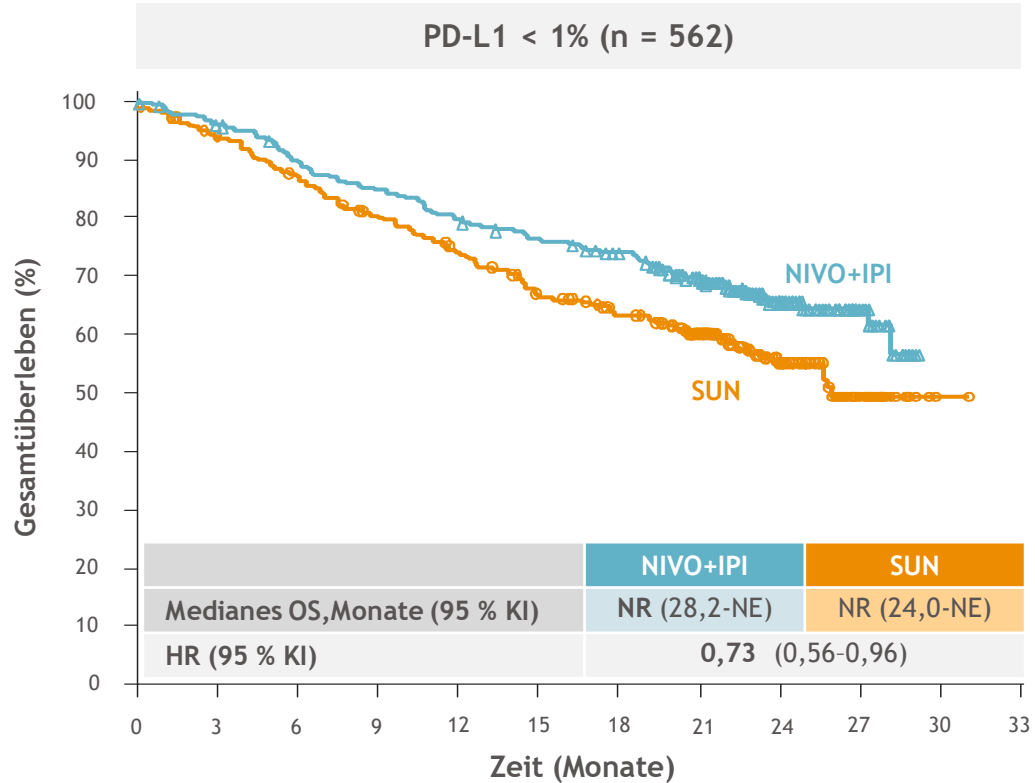
NIVO+IPI	425	372	332	306	270	241	220	208	193	86	3	0
SUN	422	353	291	237	206	184	169	151	133	66	3	0

NE = not estimable

Albiges L et al. *ESMO Virtual Congress 2020*; Presentation, Abstract #711P



# CheckMate 214 - Gesamtüberleben nach PD-L1-Status bei Patienten mit intermediärem/ ungünstigem Risikoprofil



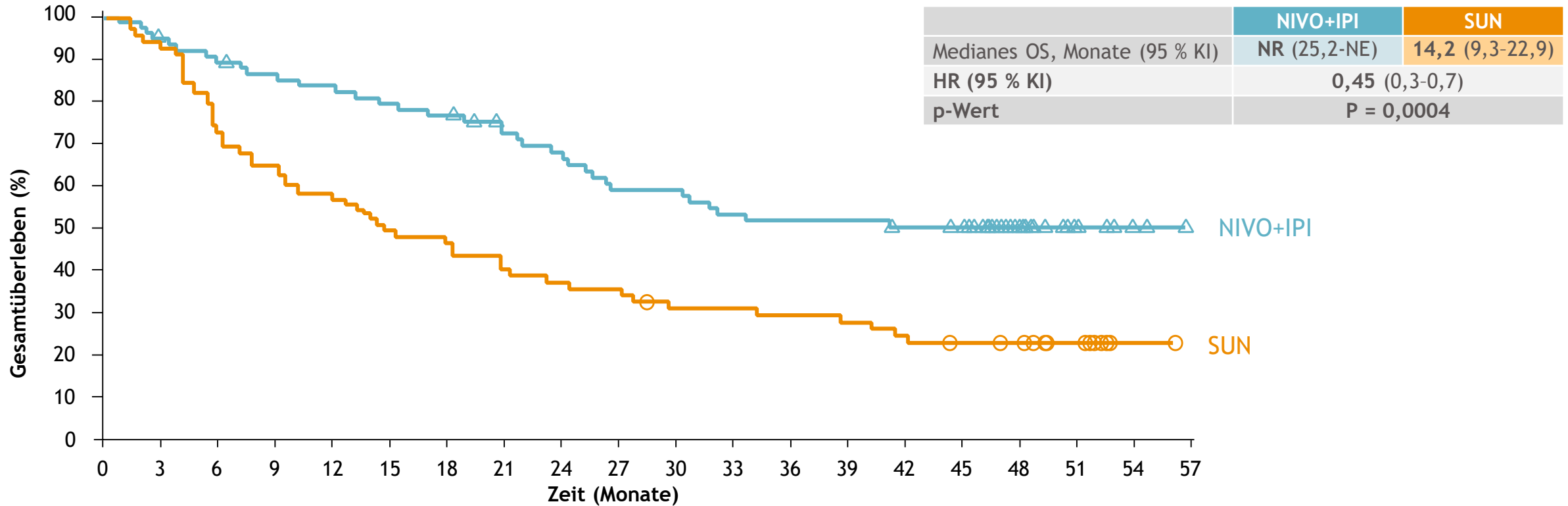
Patienten unter Risiko

NIVO+IPI	284	251	223	200	76	0
SUN	278	239	198	157	61	1

100	87	83	76	33	2
114	90	72	55	21	2

Motzer RJ et al. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90, Supplementary Appendix Figure S4

# CheckMate 214 - Gesamtüberleben bei sarkomatoiden Patienten mit intermediärem/ ungünstigem Risikoprofil



Patienten unter Risiko

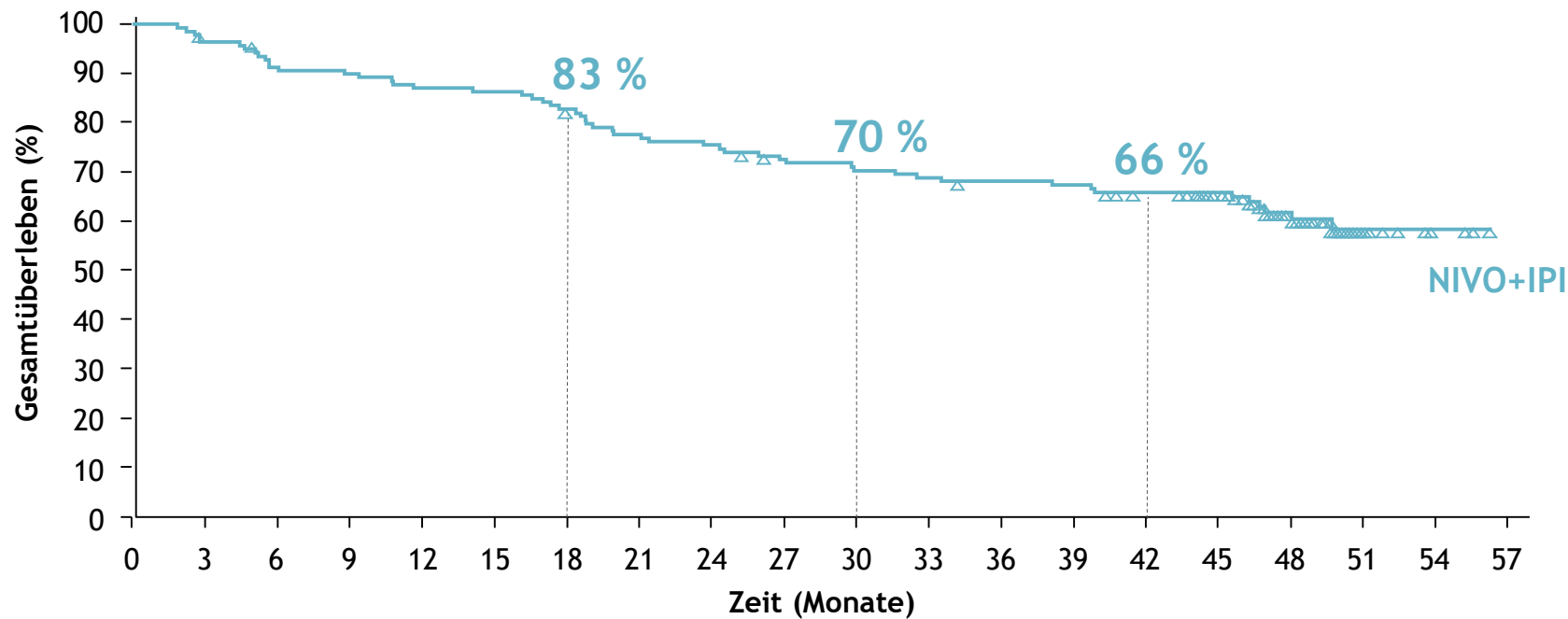
NIVO+IPI	74	69	65	61	59	57	55	49	44	40	39	36	35	35	33	27	13	5	1	0
SUN	65	60	47	41	37	31	28	25	23	22	19	19	18	17	14	13	10	5	1	0

NE = not estimable; NR = not reached  
Tannir NM et al. *Clin Cancer Res* 2021;27:78-86

# CheckMate 214 - Gesamtüberleben bei allen Patienten mit Therapieabbruch aufgrund behandlungsbedingter UEs\*



Patienten mit Therapieabbruch

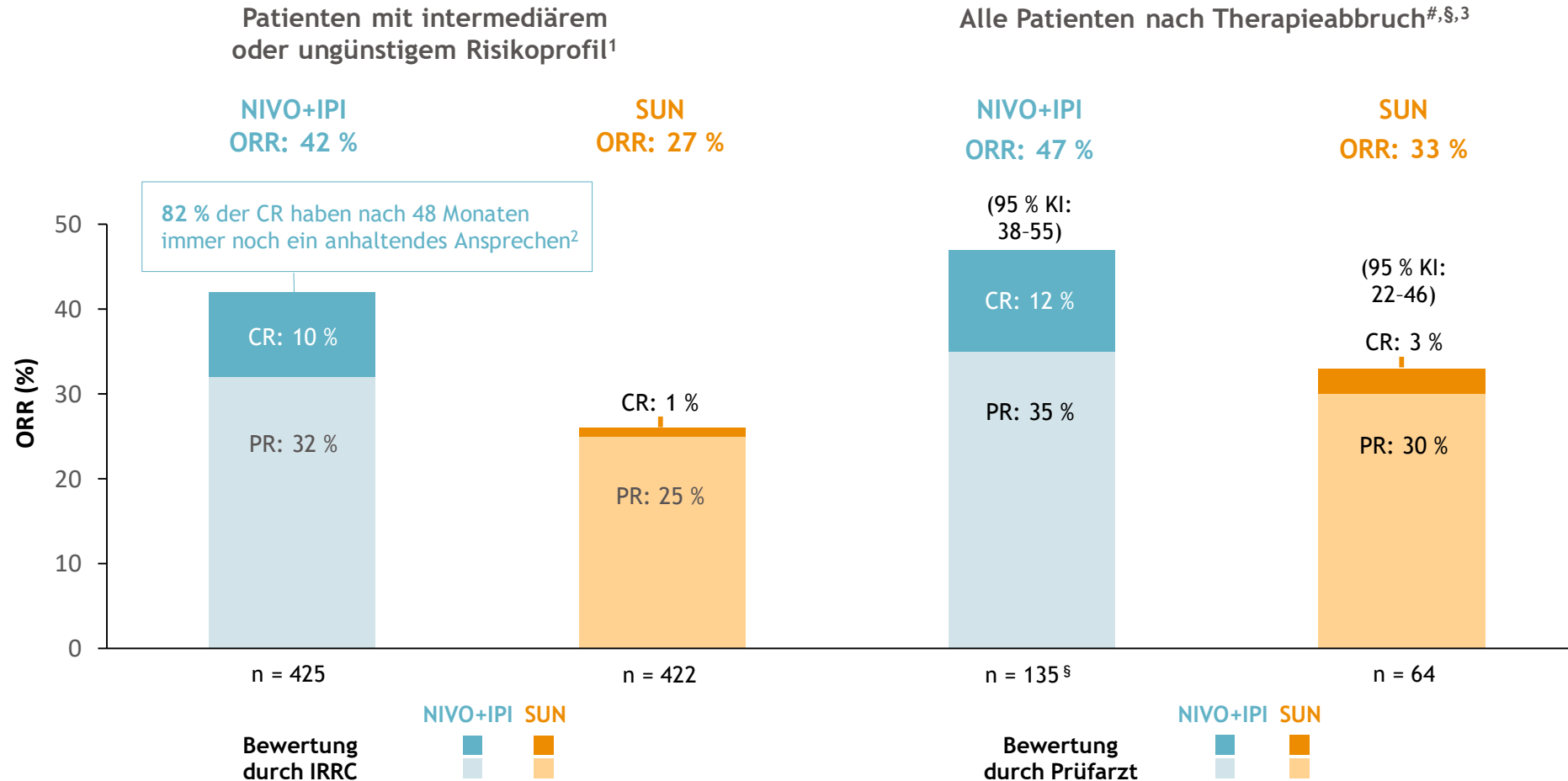


Patienten unter Risiko

Therapieabbruch	141	135	127	125	121	120	115	107	104	98	95	93	91	90	85	74	46	13	3	0
-----------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

\* Auswertung über alle Patienten, Zulassung nur für Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil, post-hoc Analyse  
Tannir NM et al. *Genitourinary Cancers Symposium San Francisco 2020*; Oral Presentation, Abstract #609

# CheckMate 214 - Ansprechraten\*



1. Albiges L et al. *ESMO Virtual Congress 2020*; Presentation, Abstract #711P; 2. Bristol Myers Squibb, Data on File; 3. Tannir NM et al. *Genitourinary Cancers Symposium San Francisco 2019*; Poster Presentation #581  
 RRC = Independent Radiology Review Committee; \* Prozentwerte gerundet; # Therapieabbruch aufgrund behandlungsbedingter Nebenwirkungen; Auswertung über alle Patienten, Zulassung nur für Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil;  
 § Ein beim ersten Datenschnitt (Minimum Follow-up 17,5 Monate) berücksichtigter Therapieabbruch, aufgrund einer behandlungsbedingten Nebenwirkung im Kombinationsarm, wurde im zweiten Datenschnitt ausgeschlossen, da die Therapie im Verlauf nur unterbrochen wurde.

# CheckMate 214 - Antitumoraktivität bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil<sup>1,2</sup>

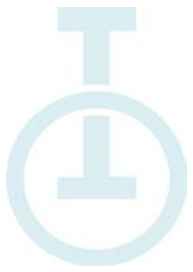


Bewertung durch IRRC <sup>1</sup>	NIVO + IPI (n = 425)	SUN (n = 422)
Objektive Ansprechrate (ORR)	42 %*	27 %*
Ansprechraten		
Complete Response	10 %	1 %
Partial Response	32 %	25 %
Stable Disease	31 %	44 %
Mediane Ansprechdauer, Monate (95% KI)	NR (NE)	19,7 (15,0-25,0)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen, Anzahl Ansprecher/Anzahl Gesamt (%)	116/178 (65 %)	56/113 (50 %)
Bewertung durch Prüfarzt <sup>2</sup>	NIVO + IPI (n = 425)	SUN (n = 422)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen, Monate (Bereich)	2,8 (2,7-3,1)	4,0 (2,8-5,5)

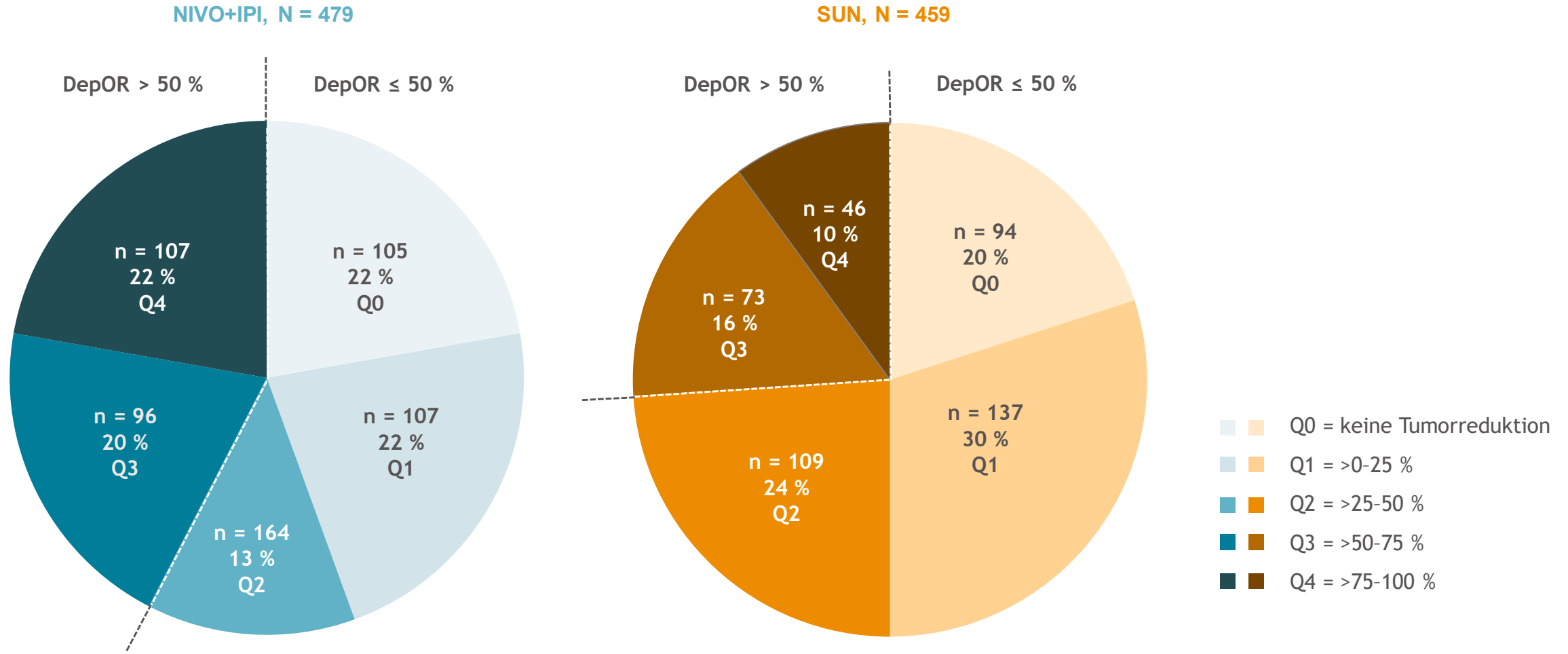
Prozentwerte gerundet

IRRC = Independent Radiology Review Committee; NE = not estimable; NR = not reached; \*p < 0,001 für den Unterschied zwischen den Subgruppen

1. Albiges L et al. *ESMO Virtual Congress* 2020; Presentation, Abstract #711P ; 2. Motzer RJ et al. *Lancet Oncol* 2019;20:1370-85



# CheckMate 214 - Mehr Patienten mit tiefem Ansprechen (> 50% Tumorreduktion) unter NIVO+IPI vs. SUN\*, #

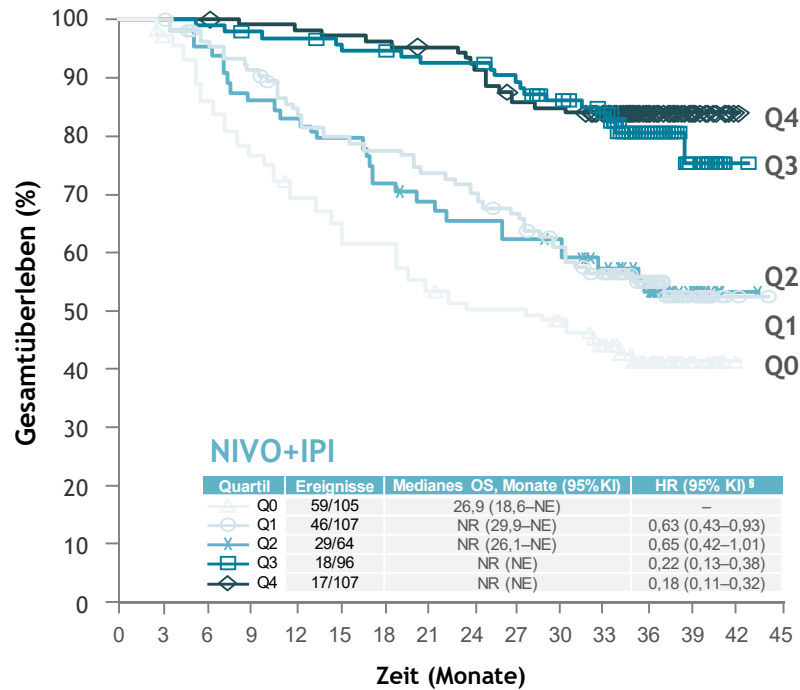


\* Bewertung durch IRRC (Independent Radiology Review Committee); # Auswertung über alle Patienten, Zulassung nur für Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil  
Grünwald V et al. ESMO 2019; Oral Presentation, #950P



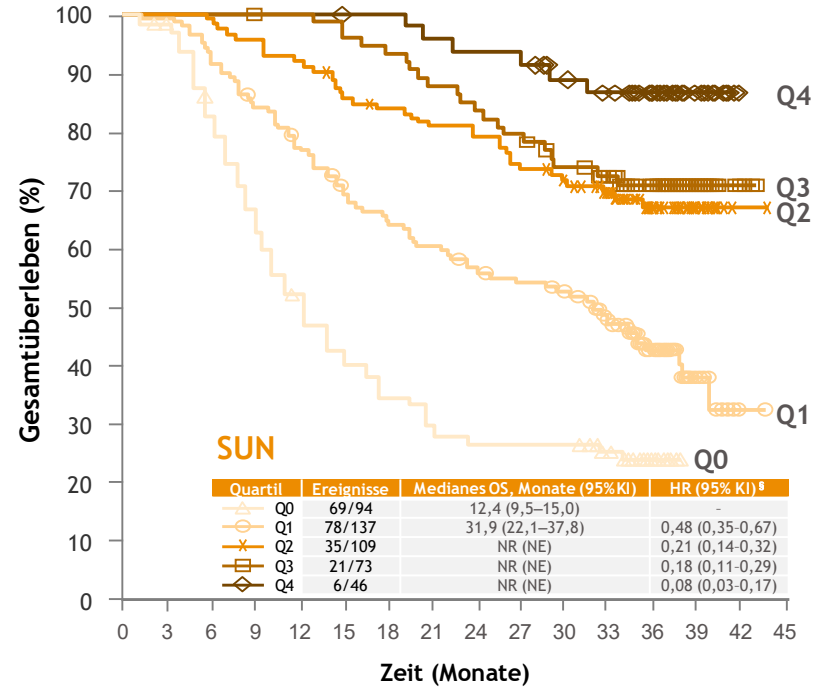


# CheckMate 214 - Gesamtüberleben in Anhängigkeit von der Tiefe des Ansprechens\*, #



Patienten unter Risiko

Q0	105	100	89	79	71	64	62	56	50	49	46	36	22	7	0	0
Q1	107	106	100	95	86	80	78	74	70	66	57	48	33	14	1	0
Q2	64	64	61	55	53	51	46	43	41	39	37	32	23	10	1	0
Q3	96	96	95	93	92	90	89	86	86	82	76	61	30	9	1	0
Q4	107	107	107	105	104	103	102	100	96	89	88	75	39	12	1	0



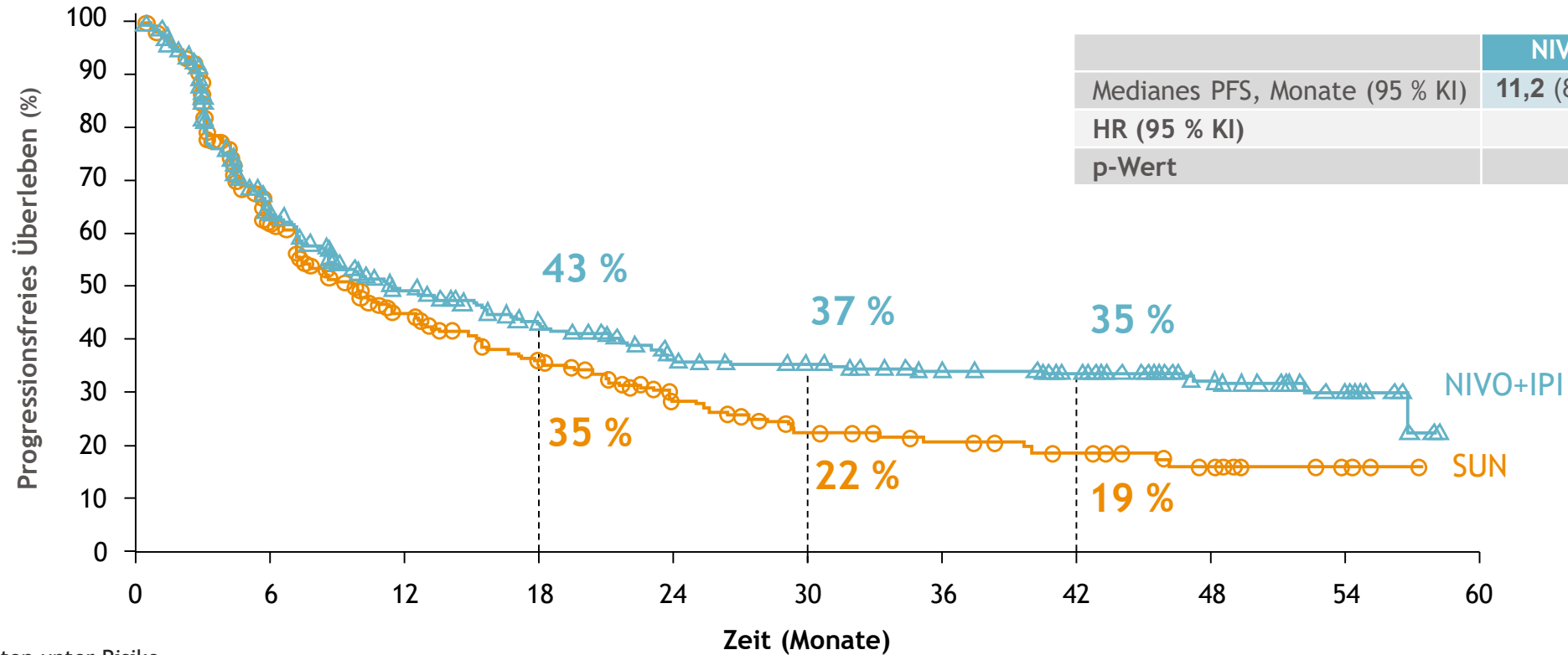
Patienten unter Risiko

Q0	94	90	72	60	45	36	30	25	23	23	23	18	5	0	0	0
Q1	137	136	127	114	104	91	84	79	73	69	65	52	32	10	1	0
Q2	109	109	108	104	100	92	89	86	84	78	74	62	36	14	1	0
Q3	73	73	73	72	72	69	67	63	60	57	50	46	34	14	2	0
Q4	46	46	46	46	46	45	45	43	42	41	37	34	25	12	0	0

- Eine Tumorreduktion von über 50 % (Q3+Q4) deutet im NIVO+IPI-Arm auf ein verlängertes Gesamtüberleben hin. Im SUN-Arm erreichten nur die Q4-Patienten (>75 % Tumorreduktion) einen vergleichbaren OS-Vorteil.

NE = not estimable; NR = not reached; \* Bewertung durch IRRC (Independent Radiology Review Committee); # Auswertung über alle Patienten, Zulassung nur für Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil  
 § Im Vergleich zu Q0 im NIVO+IPI-Arm bzw. im SUN-Arm; Grünwald V et al. ESMO 2019; Oral Presentation, #950P

# CheckMate 214 - Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil\*

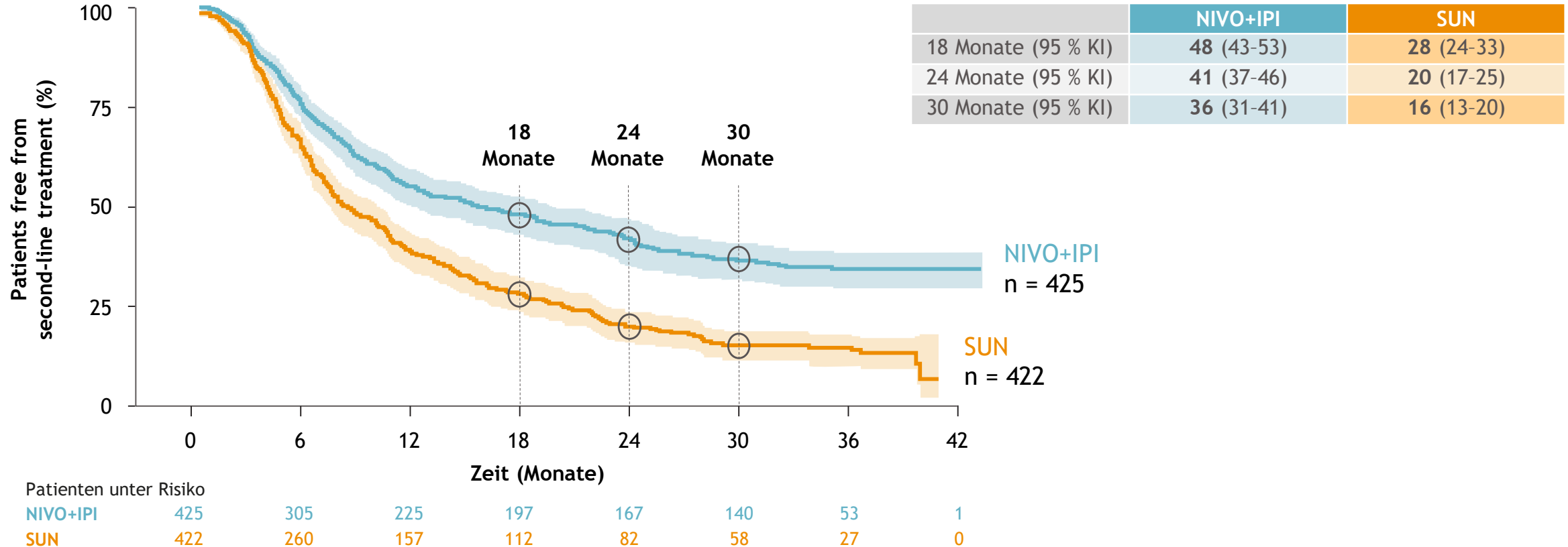


Patienten unter Risiko

NIVO+IPI	425	223	163	130	101	94	80	70	50	13	0
SUN	422	189	107	75	47	30	22	16	9	3	0

\* Bewertung durch IRRC; IRRC = Independent Radiology Review Committee; Albiges L et al. *ESMO Virtual Congress 2020*; Presentation, Abstract #711P

# CheckMate 214 - Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der Zweitlinienbehandlung/Tod\*



Shaded area around curves represents 95% CI; \* Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil  
 McDermott DF et al. *European Society for Medical Oncology Congress 2018*; Poster Presentation #874P

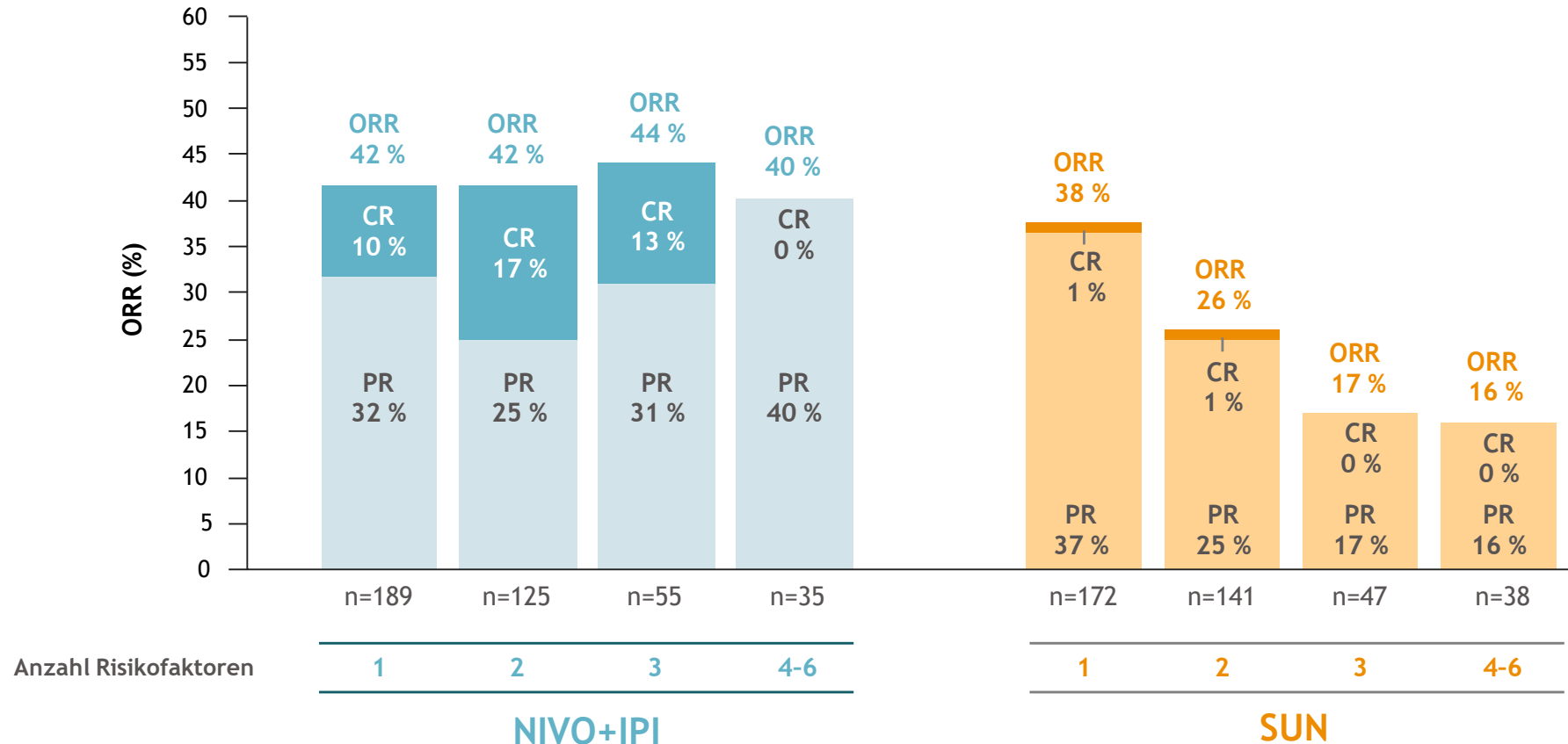
# Kurz informiert: IMDC-Risikogruppen beim RCC



IMDC-Risikofaktoren	IMDC-Risikogruppen	Medianes Gesamtüberleben bei Patienten mit Anti-VEGF-Therapie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• KPS &lt; 80 %</li> <li>• Zeit zwischen Diagnose und Beginn Systemtherapie &lt; 12 Monate</li> <li>• Hämoglobin &lt; LLN</li> <li>• Korrigierte Kalzium-Konzentration &gt; 10 mg/dL</li> <li>• Neutrophile &gt; ULN</li> <li>• Thrombozyten &gt; ULN</li> </ul>	0 Risikofaktoren = Günstiges Risikoprofil	43 Monate
	1-2 Risikofaktoren = Intermediäres Risikoprofil	23 Monate
	3-6 Risikofaktoren = Ungünstiges Risikoprofil	8 Monate

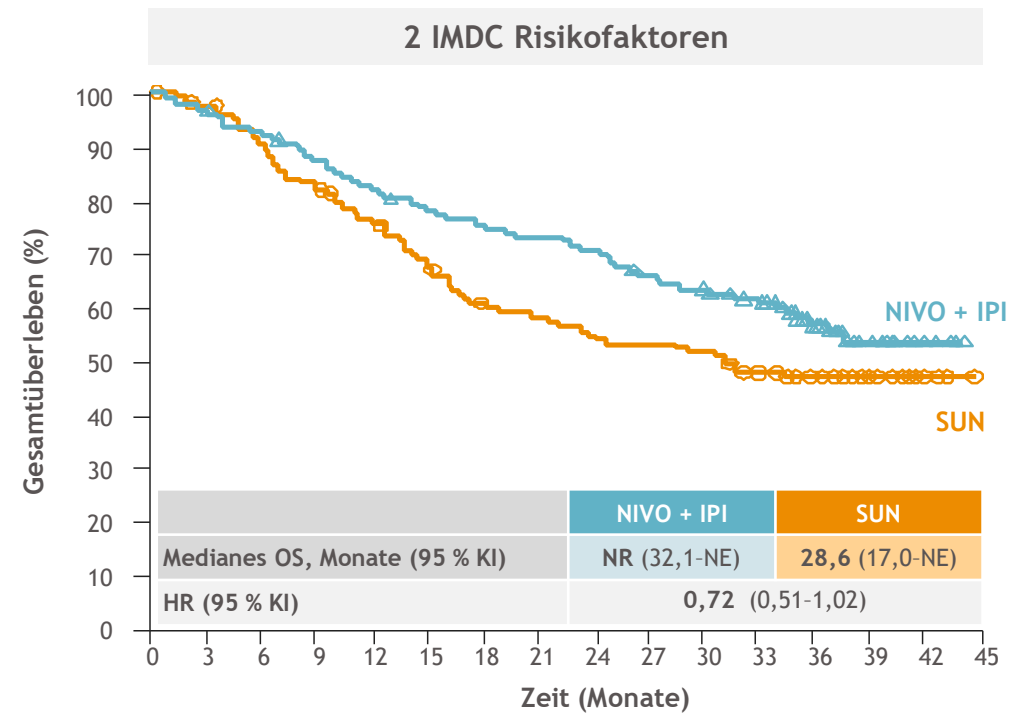
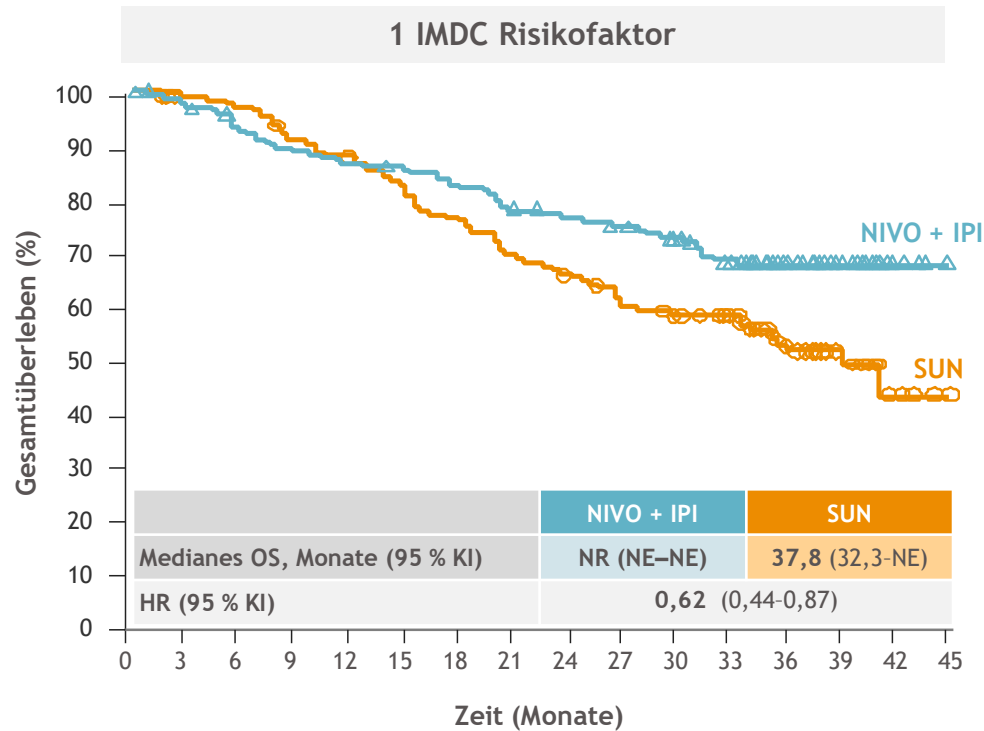
Heng DYC et al. *Lancet Oncol* 2013;14:141-48; IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS = Karnofsky-Performance-Status-Score; LLN = Lower Limit of Normal; ULN = Upper Limit of Normal

# CheckMate 214 – Ansprechen\* bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil



\* Die Daten zu den Ansprechraten entsprechen Rundungen  
 Patienten mit einem intermediären Risikoprofil hatten 1 oder 2 IMDC-Risikofaktoren und Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil hatten 3 bis 6 IMDC-Risikofaktoren.  
 Escudier B et al. ASCO Annual Meeting 2019; Poster Presentation, 475

# CheckMate 214 - Gesamtüberleben nach IMDC Risikofaktoren



Patienten unter Risiko

NIVO+IPI	189	180	170	163	159	155	150	141	136	131	122	95	52	19	2	0
SUN	172	165	162	151	143	131	122	112	105	96	91	72	37	15	2	0

NIVO+IPI	125	119	114	105	98	93	90	88	81	76	70	56	24	10	0	0
SUN	141	132	119	108	96	82	75	71	67	66	58	46	24	6	0	0

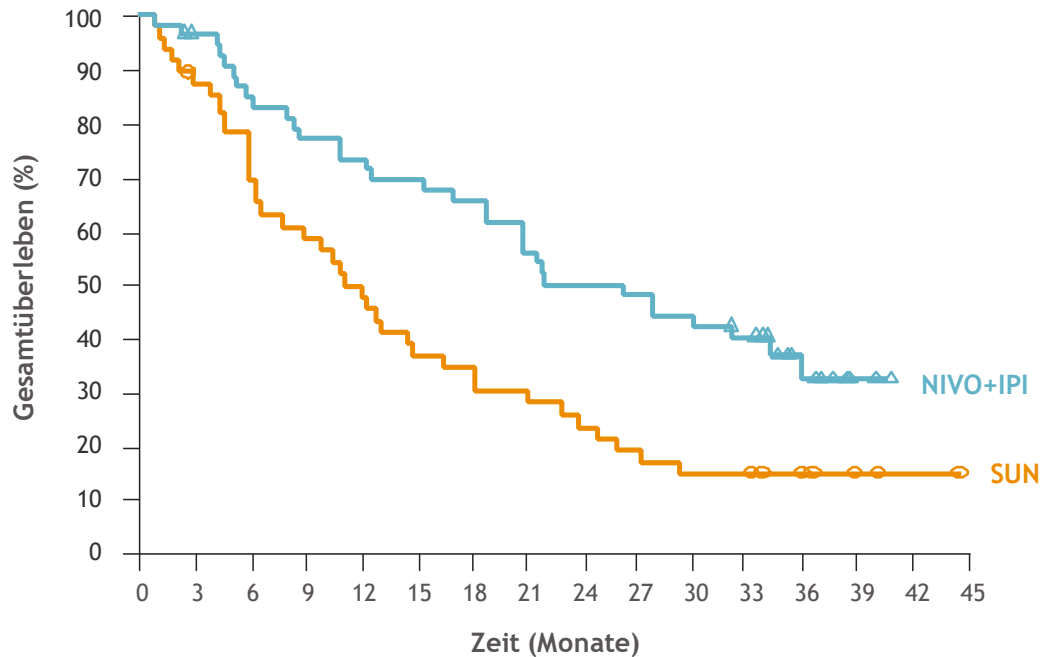
Escudier B et al. ASCO Annual Meeting 2019; Poster Presentation, 4575  
 Patienten mit einem intermediären Risikoprofil hatten 1 oder 2 IMDC-Risikofaktoren.

# CheckMate 214 - Gesamtüberleben nach IMDC Risikofaktoren



## 3 IMDC Risikofaktor

	NIVO+IPI	SUN
Medianes OS, Monate (95 % KI)	25,8 (18,5-35,2)	11,9 (6,2-16,2)
HR (95 % KI)	0,50 (0,31-0,82)	

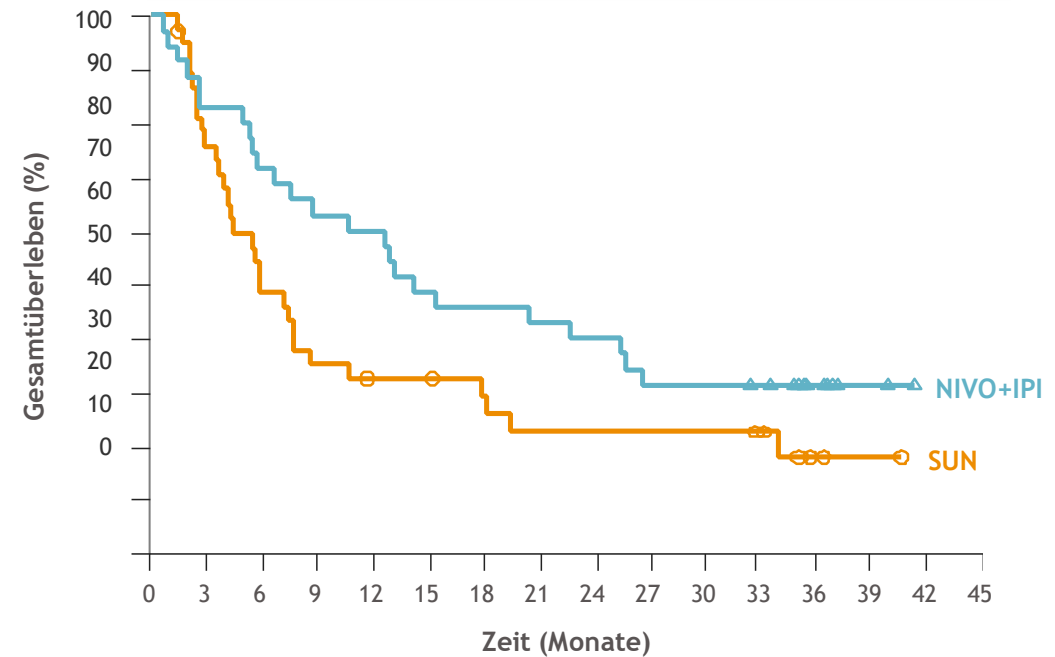


Patienten unter Risiko

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
NIVO+IPI	55	50	44	40	38	36	34	29	26	25	22	17	6	2	0	0
SUN	47	40	32	27	22	17	14	13	11	8	7	6	3	2	1	0

## 4 - 6 IMDC Risikofaktoren

	NIVO+IPI	SUN
Medianes OS, Monate (95 % KI)	13,9 (7,4-25,2)	5,7 (4,1-10,5)
HR (95 % KI)	0,63 (0,36-1,10)	



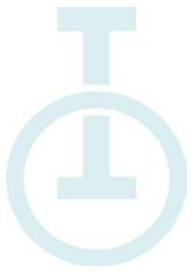
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
NIVO+IPI	35	29	25	22	21	17	16	15	14	11	11	9	4	2	0	0
SUN	38	28	18	13	11	10	8	7	7	7	7	5	1	1	0	0

Escudier B et al. ASCO Annual Meeting 2019; Poster Presentation, 4575  
 Patienten mit einem intermediären Risikoprofil hatten 3 oder 6 IMDC-Risikofaktoren.



# Sicherheit





# CheckMate 214 - Weniger behandlungsbedingte Grad-3/4-Nebenwirkungen\*,1-3

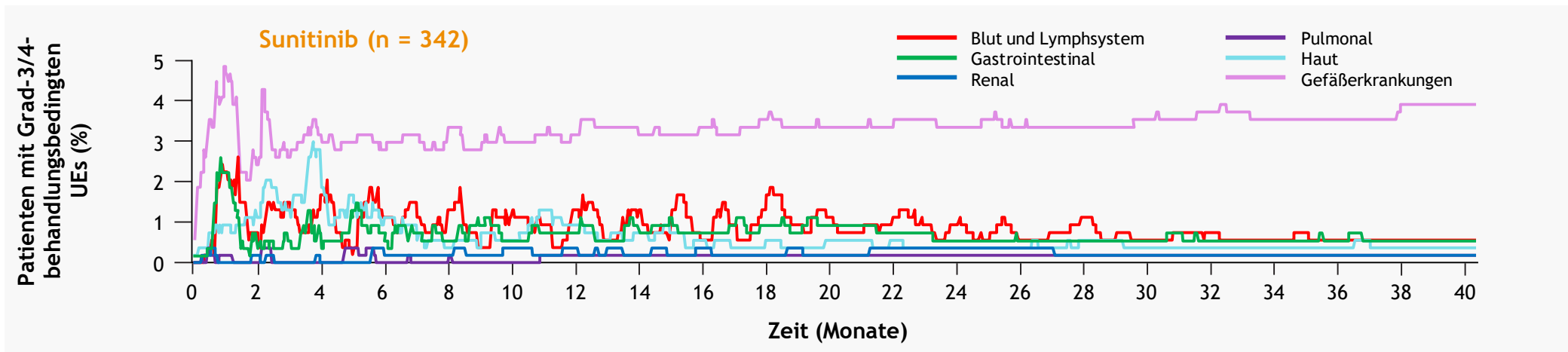
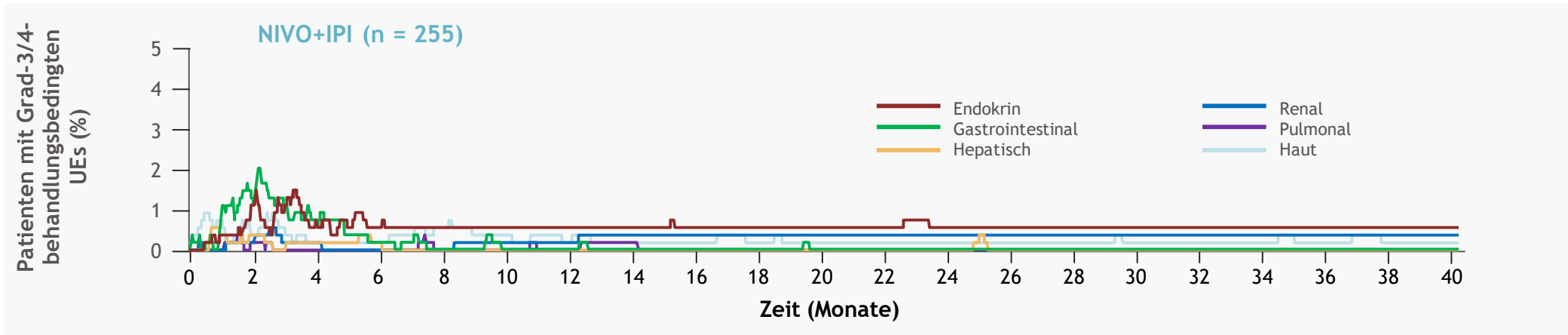
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse ≥ 15 %	NIVO+IPI (n = 547)		SUN (n = 535)	
	Alle Grade	Grad 3-4	Alle Grade	Grade 3-4
<b>Gesamt</b>	<b>94</b>	<b>47</b>	<b>97</b>	<b>64</b>
Fatigue	38	4	50	10
Juckreiz	29	<1	9	0
Diarrhö	28	4	53	6
Übelkeit	20	2	38	1
Hypothyreose	16	<1	26	<1
Verminderter Appetit	14	1	25	1
Störung des Geschmacksempfindens	6	0	34	<1
Entzündung der Mundschleimhaut	4	0	28	3
Bluthochdruck	2	<1	41	17
Mukosale Entzündung	3	<1	29	3
Hand-Fuß-Syndrom	1	<1	44	9
<b>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, %</b>	<b>22</b>		<b>12</b>	
Behandlungsbedingte Todesfälle	<b>8<sup>#</sup></b>		<b>4<sup>§</sup></b>	

- Nach einer Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten haben sich keine neuen Sicherheitssignale ergeben. Die Anzahl an behandlungsbedingten Grad 3 - 4-Nebenwirkungen betrug für OPDIVO® + YERVOY® 48 % und für Sunitinib 64 %.<sup>3</sup>

\* vs. Sunitinib # Im Studienarm mit der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab gab es acht behandlungsbedingte Ereignisse vom Schweregrad 5: je eines aufgrund von Pneumonitis, Pneumonie und aplastischer Anämie (in diesem Fall wurde die Ursache nach Data-Base-Lock auf behandlungsbedingt geändert), immunvermittelte Bronchitis, Blutungen des unteren Gastrointestinaltraktes, hämophagozytische Lymphohistiozytose, plötzlicher Herztod, toxische Wirkungen auf die Leber und Lungeninfektion. § Im Sunitinib-Arm gab es vier behandlungsbedingte Ereignisse vom Schweregrad 5: zwei aufgrund von Herzstillstand und je ein Ereignis aufgrund von Herzversagen und multiplem Organversagen.

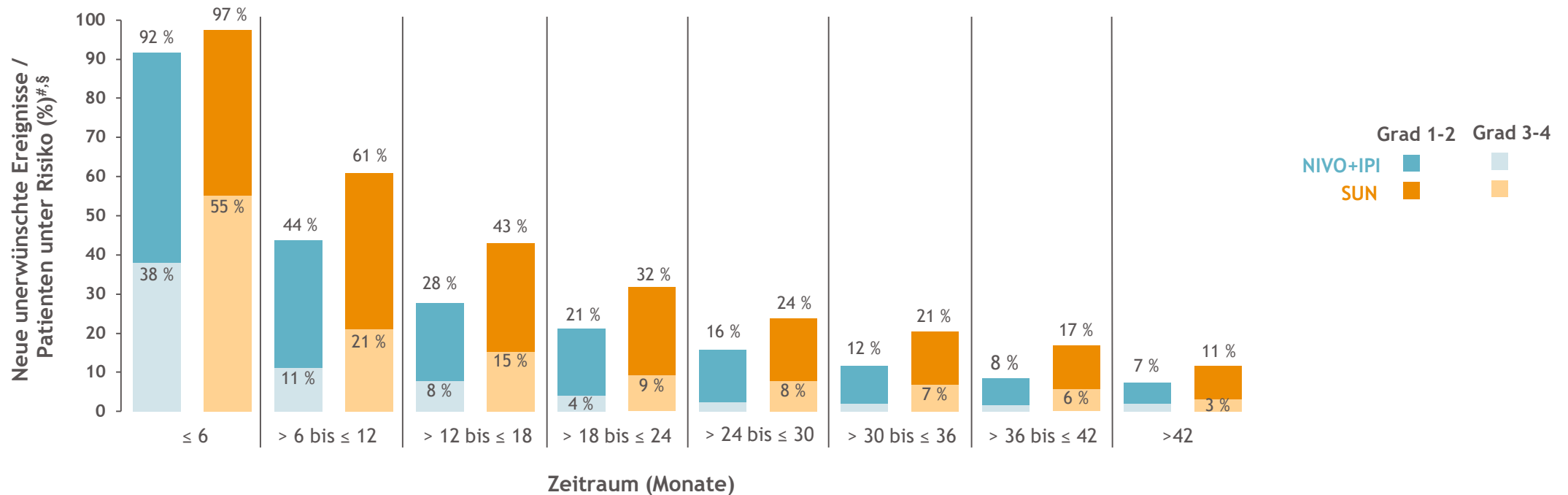
1. Motzer RJ et al. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90; 2. Tannir NM et al. *Genitourinary Cancers Symposium San Francisco* 2019; Poster Presentation #547; 3. Albiges L et al. *ESMO Virtual Congress* 2020; Presentation, Abstract #711P

# CheckMate 214 – Allgemeine Grad-3/4-behandlungsbedingte UEs\*



\* Auswertung über ausgewählte Organklassen und alle behandelten Patienten, Zulassung nur für Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil  
Tannir NM et al. *Genitourinary Cancers Symposium San Francisco 2019*; Poster Presentation #547

# Behandlungsbedingte Nebenwirkungen im Zeitverlauf\* - Post-hoc-Analyse bei allen Patienten



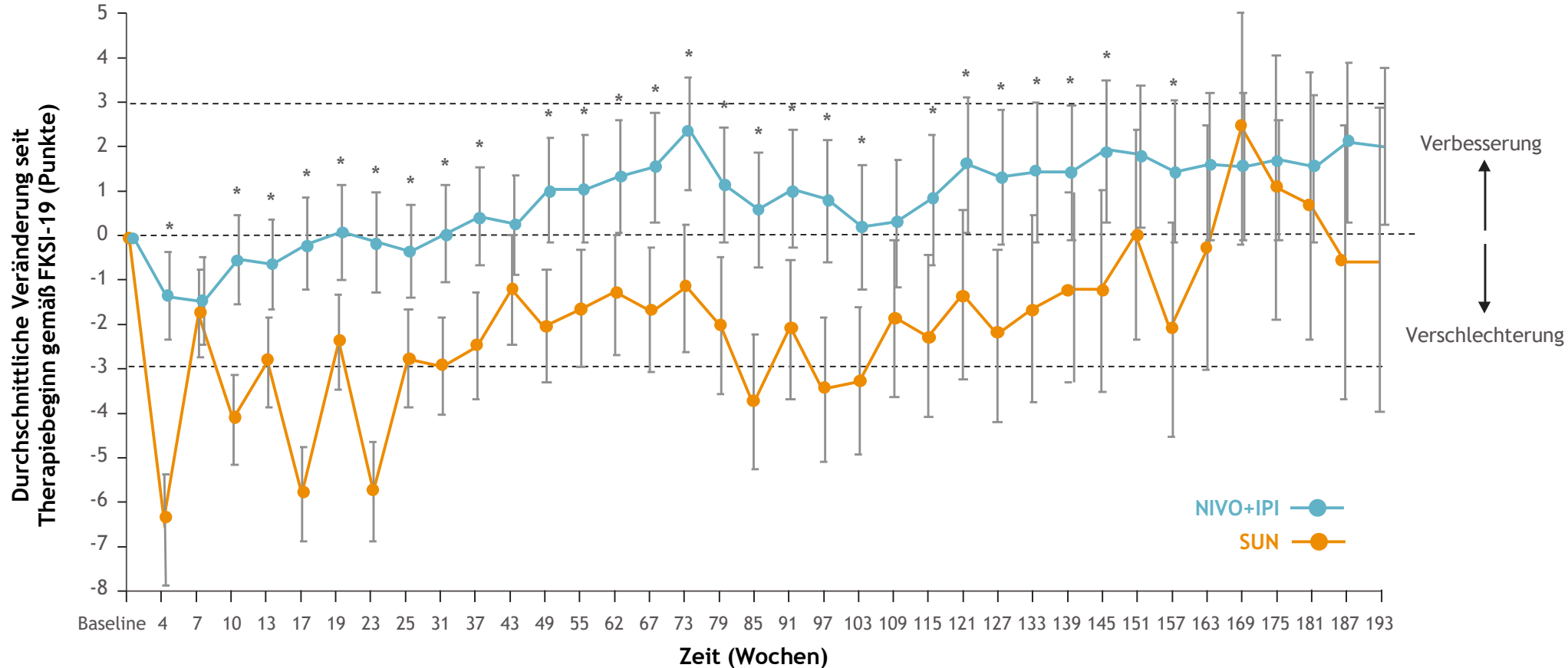
Patienten unter Risiko  
NIVO+IPI / SUN

547 535 491 468 442 402 410 346 372 309 336 278 309 256 286 227

- Ein ähnlicher zeitlicher Verlauf von spezifischen unerwünschten Ereignissen und der Glukokortikoid Anwendung wurde im NIVO+IPI-Arm beobachtet.

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen jeglichen Grades traten bei 94% vs. 97% (Grad 3-4: 47% vs. 64%) der Patienten im NIVO+IPI-Arm vs. dem SUN-Arm auf. Seit der letzten Datenauswertung sind keine neuen behandlungsbedingten Todesfälle aufgetreten. In allen Intervallen ab 24 Monaten Grad 3-4 behandlungsbedingte Nebenwirkungen im NIVO+IPI-Arm ≤ 2,4%. \* Prozentwerte gerundet; # n = Patienten zu Beginn jedes 6-Monats-Intervalls; § Patienten konnten über Intervalle hinweg mehrmals gezählt werden; Tannir NM et al. *Genitourinary Cancers Symposium San Francisco 2020*; Oral Presentation, Abstract #609

# CheckMate 214 - Insgesamt verbesserte Lebensqualität bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil<sup>#</sup>



Patienten unter Risiko

NIVO+IPI	359	340	308	286	243	248	212	247	231	204	178	162	154	133	134	125	119	118	108	98	95	91	84	76	75	68	70	65	63	64	62	60	53	59	47	50
SUN	357	354	328	296	262	253	203	224	217	172	155	139	118	107	97	93	75	76	73	63	59	53	49	42	41	33	31	28	25	23	18	20	15	15	14	11

\* kennzeichnet statistisch signifikante Unterschiede in der durchschnittlichen Veränderung zur Basislinie zwischen den Studienarmen ( $p < 0,05$ )

<sup>#</sup> vs. Sunitinib gemessen mittels FKSI-19-Score; Cella D et al. *ESMO Virtual Congress 2020*; Presentation, Abstract #714P

# CheckMate 214 - Zusammenfassung



Das 4-Jahres-Update der CM 214 zeigte für Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil nach IMDC bei therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem RCC:

- einen weiterhin statistisch signifikanten OS-Vorteil für NIVO+IPI vs. SUN mit einem um 35 % verringerten Sterberisiko. NIVO+IPI zeigt einen mOS-Vorteil von mehr als 20 Monaten vs. SUN.
- eine signifikant verbesserte ORR mit NIVO+IPI vs. SUN, mit bisher unerreichten kompletten Remissionen von 10 % (IRRC), welche auch bei verlängerter Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten für NIVO+IPI bei 82 % Patienten anhaltend war.
- eine PFS-Kurve, die nach etwa 30 Monaten ein deutliches Plateau bei circa 35 % zeigte; die aktuelle PFS-Rate war nach 48 Monaten unter NIVO+IPI vs. SUN mehr als doppelt so hoch.
- das beherrschbare Sicherheitsprofil, das sich auch über die verlängerte Nachbeobachtungszeit mit weniger Grad-3/4-Nebenwirkungen unter NIVO+IPI vs. SUN (48 % vs. 64 %) bestätigte und keine neuen Sicherheitssignale ergab.
- eine insgesamt verbesserte Lebensqualität vs. SUN, die schon früh während der Kombinationsphase beobachtet wurde und in der Monotherapiephase zu den meisten Zeitpunkten anhält.

Diese Ergebnisse stellen die längste Nachbeobachtungszeit einer Phase-III-Studie mit einer CPI-Kombination in der 1L-Therapie von RCC-Patienten dar.

Albiges L et al. *ESMO Virtual Congress 2020*; Presentation, Abstract #711P; Cella D et al. *ESMO Virtual Congress 2020*; Presentation, Abstract #714P  
Tannir NM et al. *Genitourinary Cancers Symposium San Francisco 2020*; Oral Presentation, Abstract #609; Bristol Myers Squibb, Data on File



# Leitlinien beim fortgeschrittenen RCC

# ESMO-Leitlinien für die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms<sup>1,2</sup>



## 1<sup>st</sup> Line<sup>1</sup>

Günstiges Risikoprofil	Intermediäres Risikoprofil	Ungünstiges Risikoprofil
<p><b>Empfehlung:</b> Cabozantinib + Nivolumab [I, A] Pembrolizumab + Axitinib [I, A; MCBS 4]<sup>a</sup></p> <p>Alternative<sup>b</sup>: Sunitinib [I, A]; Pazopanib [I, A]; Tivozanib [II, B; MCBS 1]<sup>a</sup></p>	<p><b>Empfehlung:</b> Nivolumab + Ipilimumab [I, A; MCBS 4]<sup>a</sup> Cabozantinib + Nivolumab [I, A] Pembrolizumab + Axitinib [I, A; MCBS 4]<sup>a</sup></p> <p>Alternative<sup>b</sup>: Sunitinib [I, A]; Pazopanib [I, A]; Cabozantinib [II, B; MCBS 3]<sup>a</sup></p>	<p><b>Empfehlung:</b> Nivolumab + Ipilimumab [I, A; MCBS 4]<sup>a</sup> Cabozantinib + Nivolumab [I, A] Pembrolizumab + Axitinib [I, A; MCBS 4]<sup>a</sup></p> <p>Alternative<sup>b</sup>: Sunitinib [I, A]; Pazopanib [I, A]; Cabozantinib [II, B; MCBS 3]<sup>a</sup></p>

## 2<sup>nd</sup> Line<sup>2</sup>

Nach TKI	Nach Nivolumab + Ipilimumab
<p><b>Standard:</b> Nivolumab [I, A; MCBS 5]; Cabozantinib [I, A; MCBS 3]</p> <p><b>Option:</b> Axitinib [II, B]; Everolimus [II, B]; Lenvatinib + Everolimus [II, B; MCBS 4]</p>	<p><b>Option:</b> Jeglicher TKI [IV, C]; Lenvatinib + Everolimus [IV, C; MCBS 4]</p>

<sup>a</sup> ESMO-MCBS-Scores für neue Therapien/Indikationen, die seit dem 1. Januar 2016 von der EMA zugelassen wurden. Die Scores wurden von der ESMO-MCBS Arbeitsgruppe berechnet und durch das ESMO Guidelines Committee validiert.

<sup>b</sup> Wenn die empfohlene Behandlung nicht verfügbar oder kontraindiziert ist. EMA = European Medicines Agency; MCBS = Magnitude of Clinical Benefit Scale

1. eUpdate - *Renal Cell Carcinoma Algorithm*. Published: 30 November 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm> (letzter Zugriff: 01.03.2021)

2. Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; mdz056, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>

# S3-Leitlinie 2020 für die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms<sup>1</sup>



## 1<sup>st</sup> Line<sup>1</sup>

Günstiges Risikoprofil	Intermediäres Risikoprofil	Ungünstiges Risikoprofil
<p><b>Empfehlung:</b> Pembrolizumab + Axitinib [A, 1-]; Avelumab + Axitinib [B, 1-]</p> <p>Alternative*: Bevacizumab + IFN [A, 1++]; Pazopanib [A, 1++]; Sunitinib [A, 1++]; Tivozanib [A, 1++]</p>	<p><b>Empfehlung:</b> Nivolumab + Ipilimumab [A, 1-]; Pembrolizumab + Axitinib [A, 1-]; Avelumab + Axitinib [B, 1-]</p> <p>Alternative*: Cabozantinib [B, 1-]; Pazopanib [B, 1++]; Sunitinib [B, 1++]; Tivozanib [B, 1++]; Bevacizumab + IFN [0, 1-]</p>	<p><b>Empfehlung:</b> Nivolumab + Ipilimumab [A, 1-]; Pembrolizumab + Axitinib [A, 1-]; Avelumab + Axitinib [B, 1-]</p> <p>Alternative*: Cabozantinib [B, 1-]; Sunitinib [B, 1+]; Pazopanib oder Temsirolimus [0, 1+]</p>

## 2<sup>nd</sup> Line<sup>2</sup>

Nach TKI	Nach IO-basierter Therapie
<p><b>Empfehlung:</b> Nivolumab [A, 1-]; Cabozantinib [A, 1-]; Lenvatinib + Everolimus [B, 1-]</p> <p>Alternative*: anderer TKI [0, 1+]</p>	<p><b>Option:</b> TKI-basierte Therapie [EK]</p>

EK = Expertenkonsens; A = starke Empfehlung; B = Empfehlung; O = Empfehlung offen;

1++ = Qualitativ hochwertige Metaanalysen; Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias);

1+ = Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias);

1 = Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias); \* Im Falle, dass die empfohlene Therapie nicht verfügbar oder kontraindiziert ist.

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF Registernummer: 043/0170L, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/> abgerufen am 07.12.2020



# EAU-Leitlinie 2021 für die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms<sup>1,2</sup>



## 1<sup>st</sup> Line<sup>1</sup>

**Günstiges Risikoprofil**

**Standard:**  
Nivolumab/Cabozantinib [1b];  
Pembrolizumab/Axitinib [1b]

**Optionen:**  
Sunitinib<sup>a</sup>; Pazopanib<sup>a</sup> [1b]

**Intermediäres/Ungünstiges Risikoprofil**

**Standard:**  
Nivolumab/Ipilimumab [1b]; Pembrolizumab/Axitinib [1b];  
Nivolumab/Cabozantinib [1b]

**Optionen:**  
Cabozantinib [2a]; Sunitinib<sup>a</sup> [1b]; Pazopanib<sup>a</sup> [1b]

## 2<sup>nd</sup> Line<sup>2</sup>

**Nach IO Behandlung**

**Standard:**  
Jede Zielgerichtete VEGF-Therapie die vorher nicht in Kombination mit IO angewendet wurde [4]

**Nach TKI Behandlung**

**Standard:**  
Nivolumab [1b]; Cabozantinib [1b]

**Optionen:**  
Axitinib<sup>a</sup> [2b]

<sup>a</sup> Kein nachgewiesener OS-Vorteil; IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; [ ] = Oxford level of evidence; [1b] = basiert auf einer kontrollierten, randomisierten Phase 3 Studie; [2a] = basiert auf einer kontrollierten, randomisierten Phase 2 Studie; [2b] = Subgruppenanalyse einer kontrollierten, randomisierten Phase 3 Studie; [4] = Expertenmeinung.

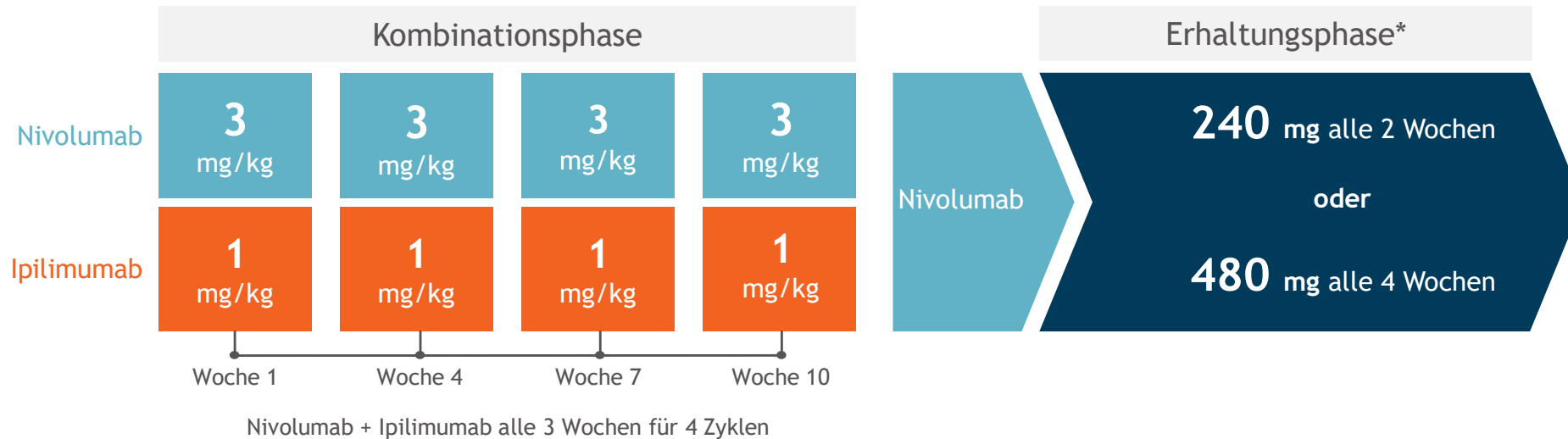
1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. 2. Bedke J et al. *European Urology* 2021;79,339-342

# OPDIVO® + YERVOY® Dosierungsschema



Erstlinientherapie des fortgeschrittenen  
Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit intermediärem/  
ungünstigem Risikoprofil

# Dosierungs- und Verabreichungsschema Nivolumab + Ipilimumab beim RCC<sup>1, 2</sup>



- Gewichts-basierte Dosis Nivolumab 3 mg/kg und Ipilimumab 1 mg/kg q3w: jeweils als 30-minütige Infusion
- Erste Fix-Dosis OPDIVO® 240 mg (q2w) als 30-minütige Infusion 3 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab + Ipilimumab
- Erste Fix-Dosis OPDIVO® 480 mg (q4w) als 60-minütige Infusion 6 Wochen nach der letzten Dosis der Kombination von Nivolumab + Ipilimumab

\* Nivolumab kann in der Erhaltungsphase der Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil wahlweise in einer Dosierung von 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen gegeben werden. Weitere Details siehe Nivolumab-Fachinformation.

1. Nivolumab-Fachinformation, aktueller Stand; 2. Ipilimumab-Fachinformation, aktueller Stand

OPDIVO® + YERVOY®



## Immunvermittelte Nebenwirkungen

# Immunvermittelte Nebenwirkungen



## ATEMWEGE

Anzeichen und Symptome wie z. B.:

- Atemnot
- Husten

## HAUT

Symptome wie z. B.:

- Juckreiz
- Hautausschlag

## NIEREN

Symptome wie z. B.:

- Blut im Urin
- Erhöhtes Serumkreatinin
- Verminderte Urinmenge

## NERVENSYSTEM

Anzeichen und Symptome wie z. B.:

- Neuropathie
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Muskelschwäche
- Lähmungserscheinungen



## ENDOKRINES SYSTEM

Anzeichen und Symptome wie z. B.:

- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Veränderungen der psychischen Verfassung
- Auffällige Ergebnisse bei Schilddrüsen-Funktionstests und/oder Serumchemie

## LEBER

Anzeichen wie z. B.:

- Erhöhung der Leberwerte (z. B. AST, ALT oder Gesamtbilirubin)

## MAGEN-DARM-TRAKT

Anzeichen und Symptome wie z. B.:

- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Blut im Stuhl

## SONSTIGE NEBENWIRKUNGEN

Weitere, vermutlich immunvermittelte Nebenwirkungen bei Patienten, die mit OPDIVO® behandelt wurden, entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

# Allgemeiner Algorithmus für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen



Folgende Empfehlungen zum Nebenwirkungsmanagement sind allgemeiner Natur. Bitte beachten Sie unbedingt, dass diese Empfehlungen nicht generell auf alle Organsysteme zutreffen. Zur Behandlung organspezifischer immunvermittelter Nebenwirkungen wird auf die Fachinformation bzw. die nachfolgenden Behandlungsalgorithmen verwiesen. Vor allem in der Kombinationsphase von Nivolumab und Ipilimumab können Nebenwirkungen zeitgleich in zwei oder mehr Organen auftreten. Insbesondere Grad-3/4-Nebenwirkungen treten meist bereits innerhalb der kombinierten Anwendung von Nivolumab und Ipilimumab auf und erfordern eine umfassende Diagnostik. Entsprechende Fachärzte sollten hinzugezogen werden oder die Kontaktaufnahme mit einem erfahrenen Zentrum erfolgen.

Grad	Handhabung	Follow-up und Patienteninformationen
Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>In der Regel symptomatisch behandeln</li> </ul>	<p><b>Im Falle einer immunvermittelten Nebenwirkung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beachten Sie die Empfehlungen für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen bei immunonkologischen Therapien und die Fachinformationen</li> <li>Weisen Sie die Patienten darauf hin, Sie als behandelnden Arzt bei neuen, persistierenden oder sich verschlechternden Symptomen sofort zu informieren</li> </ul> <p><b>Geben Sie die Patientenkarte an Ihre Patienten weiter, damit diese über die folgenden Punkte informiert sind:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Auf welche Symptome sie achten sollten</li> <li>Warum es wichtig ist, auftretende Symptome sofort Ihnen als behandelndem Arzt zu melden</li> <li>Warum es wichtig ist, dass sie nicht versuchen, Symptome ohne vorherige Rücksprache mit Ihnen als Arzt selbst zu behandeln</li> </ul>
Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>In der Regel ist eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden angezeigt</li> <li>Immunonkologische Therapie aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Kortikosteroiden beendet ist</li> </ul>	
Grad 3 und 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>In der Regel i. v. mit Kortikosteroiden behandeln; nach Besserung der Symptome sollte das Ausschleichen der Kortikosteroide über mindestens 1 Monat eingeleitet werden</li> <li>Wenn es trotz Kortikosteroidtherapie zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden</li> <li>Grad 3: Immunonkologische Therapie aufschieben oder dauerhaft absetzen</li> <li>Grad 4: Immunonkologische Therapie dauerhaft absetzen</li> </ul>	

■ IO-Therapie fortführen   
 ■ IO-Therapie aufschieben   
 ■ IO-Therapie abbrechen

Je nach Art und Toxizitätsgrad\* können immunvermittelte Nebenwirkungen, auch 3. und 4. Grades, in der Regel nach diesem 3-stufigen Konzept behandelt werden. Weitere Informationen finden Sie in den Fachinformationen zu OPDIVO® & YERVOY®.  
 \* Die Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des nationalen Krebsinstituts der USA (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Effects) Version 4.0. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

# Basistext OPDIVO® und YERVOY®



**OPDIVO®** 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **YERVOY®** 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** **OPDIVO®/ YERVOY®** ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt. **OPDIVO®/ YERVOY®** ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert. **OPDIVO®/ YERVOY®** ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen** (Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen können je nach Kombination der erhaltenen Krebsmedikamente variieren) **Sehr häufig:** Hypothyreose, Hyperthyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Kolitis, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Pruritus, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Fatigue, Pyrexie, AST-Anstieg, ALT-Anstieg, Anstieg des Gesamt-Bilirubins, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Lipase-Anstieg, Amylase-Anstieg, Kreatinin-Anstieg, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Lymphopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hyperkalziämie, Hypokalziämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie. **Häufig:** Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Konjunktivitis, febrile Neutropenie, Eosinophilie, infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Diabetes mellitus, Dehydrierung, Hypoalbuminämie, Hypophosphatämie, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Uveitis, verschwommenes Sehen, trockene Augen, Tachykardie, Hypertonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Lungenembolie, Husten, Stomatitis, Pankreatitis, Obstipation, trockener Mund, Hepatitis, Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Urtikaria, Arthritis, Muskelspasmen, muskuläre Schwäche, Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen), Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Schmerzen, Schmerzen in der Brust, Schüttelfrost, Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust, TSH-Anstieg. **Gelegentlich:** Bronchitis, aseptische Meningitis, Sarkoidose, diabetische Ketoazidose, Hypoparathyreoidismus, metabolische Azidose, Guillain-Barré-Syndrom, Polyneuropathie, Neuritis, Peroneuslähmung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Myasthenia gravis, Enzephalitis, Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Bradykardie, Vorhofflimmern, Myokarditis, Episkleritis, Darmperforation, Gastritis, Duodenitis, Psoriasis, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Spondyloarthropathie, Sjögren-Syndrom, Myopathie, Polymyalgia rheumatica, Myositis (einschließlich Polymyositis), Rhabdomyolyse, Nephritis, Anstieg Gammaglutamyltransferase. **Selten:** Toxische epidermale Nekrolyse, seröse Netzhautablösung. **Nicht bekannt:** Hämophagozytische Lymphohistiozytose, Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Tumorlyse-Syndrom, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, perikardiale Erkrankungen.

Weitere Hinweise siehe jeweilige Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Stand des Textes: V9.





# OPDIVO®: eine Basis – 2 Kombinationen beim 1L RCC



bei allen Patienten mit intermediärem oder  
ungünstigem Risikoprofil<sup>a</sup>



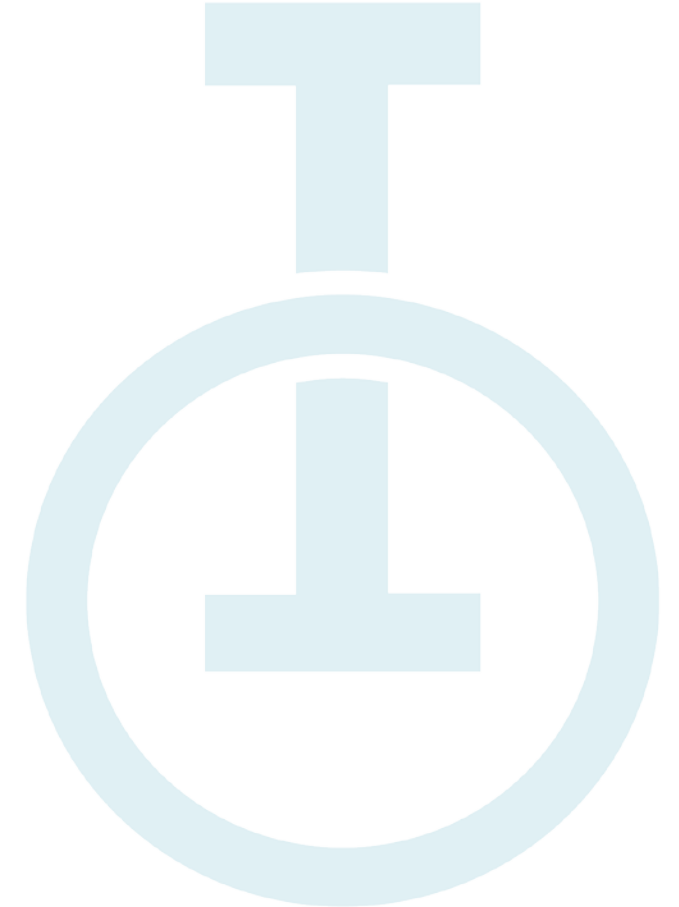
unabhängig vom IMDC-Risikoprofil<sup>b</sup>

<sup>a</sup> OPDIVO® ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert.  
<sup>b</sup> OPDIVO® ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.

# OPDIVO® + Cabozantinib

OPDIVO® ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.<sup>1</sup>

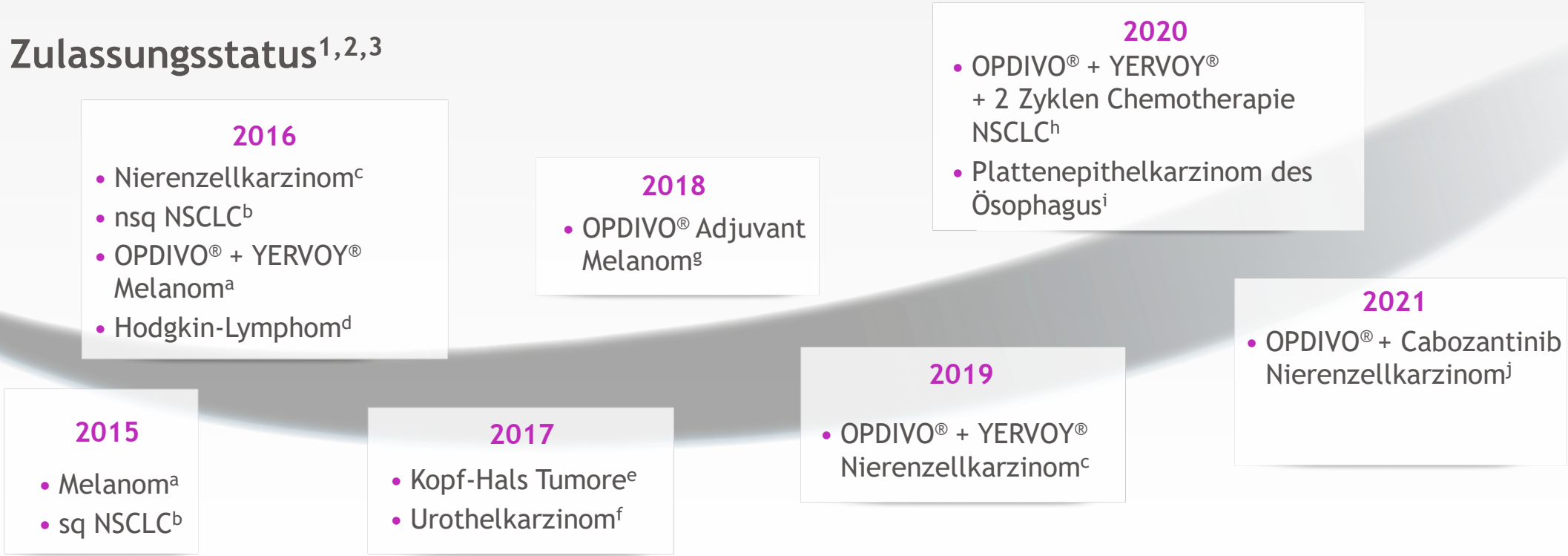
1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand



# OPDIVO® - Chance auf Langzeitüberleben bei zahlreichen Tumorentitäten<sup>1</sup>



## Zulassungsstatus<sup>1,2,3</sup>



1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand; 2. YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand; 3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>

a OPDIVO® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt. b OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. c OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. OPDIVO® ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert. d OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert. e OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert. f OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert. g OPDIVO® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert. h OPDIVO® ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert. i OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert. j OPDIVO® ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.

# Kurz informiert: IMDC-Risikogruppen beim RCC<sup>1</sup>



IMDC-Risikofaktoren	IMDC-Risikogruppen	Medianes Gesamtüberleben bei Patienten mit Anti-VEGF-Therapie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• KPS &lt; 80 %</li> <li>• Zeit zwischen Diagnose und Beginn Systemtherapie &lt; 12 Monate</li> <li>• Hämoglobin &lt; LLN</li> <li>• Korrigierte Kalzium-Konzentration &gt; 10 mg/dL</li> <li>• Neutrophile &gt; ULN</li> <li>• Thrombozyten &gt; ULN</li> </ul>	0 Risikofaktoren = Günstiges Risikoprofil	43 Monate
	1 – 2 Risikofaktoren = Intermediäres Risikoprofil	23 Monate
	3 – 6 Risikofaktoren = Ungünstiges Risikoprofil	8 Monate

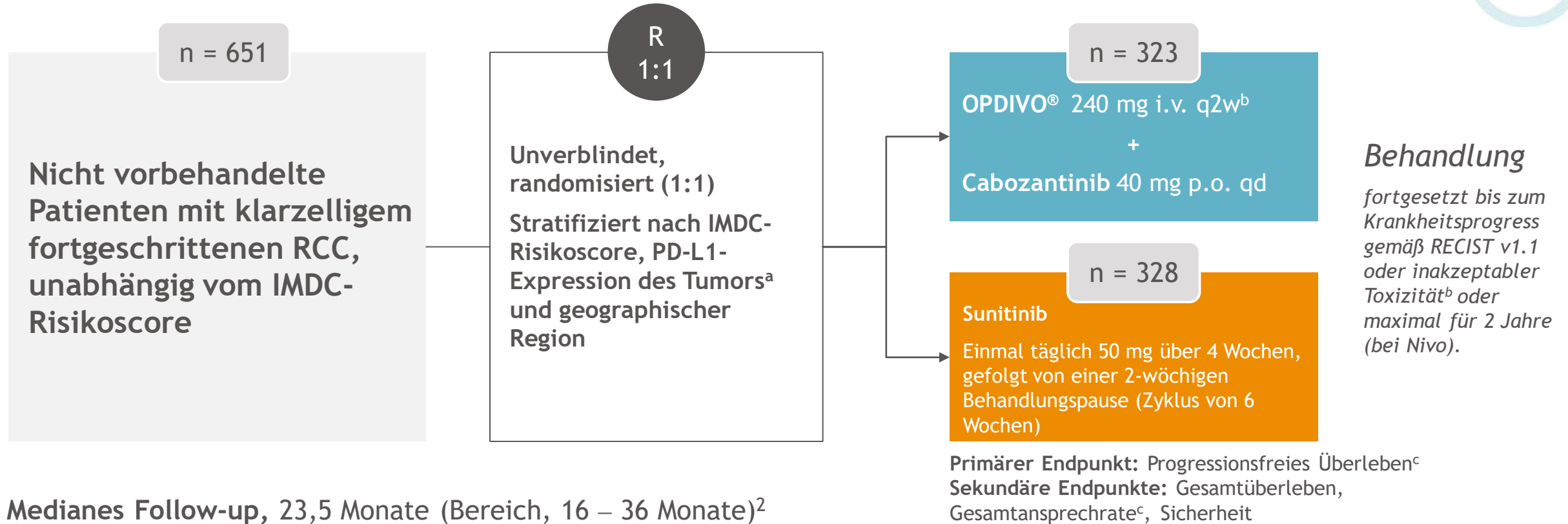
IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS = Karnofsky-Performance-Status-Score; LLN = Lower Limit of Normal; ULN = Upper Limit of Normal  
 1. Heng DYC et al. Lancet Oncol, 2013; 14: 141-48



# CheckMate 9ER

**OPDIVO® ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.**

# CheckMate 9ER: Studiendesign<sup>1</sup>



<sup>a</sup> Definiert als Anteil der Zellen mit Oberflächenfärbung bei einer Mindestanzahl von 100 auswertbaren Tumorzellen per validiertem Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx Assay. <sup>b</sup> Zugelassene Dosierung: OPDIVO<sup>®</sup> 240 mg i.v. q2w oder OPDIVO<sup>®</sup> 480 mg i.v. q4w, in Kombination mit Cabozantinib 40 mg p.o. qd ohne Nahrung. Fortsetzung von OPDIVO<sup>®</sup> bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder für maximal 2 Jahre. Fortsetzung von Cabozantinib bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität. <sup>c</sup> Beurteilung durch BICR.

RCC = Renal Cell Carcinoma; BICR = Blinded Independent Central Review; IMDC = International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium; i.v. = intravenös; PD-L1 = Programmed Death Ligand 1; p.o. = per os; q2w = alle 2 Wochen; qd = einmal täglich; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

1. Choueiri TK et al. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoA2026982 2. Motzer RJ et al. Genitourinary Cancers Symposium, 2021; Abstract 308

# CheckMate 9ER: Ein- und Ausschlusskriterien<sup>\*,1</sup>



## Einschlusskriterien

- Nicht vorbehandelte Patienten mit klarzelligem fortgeschrittenen RCC, unabhängig vom IMDC-Risikoscore

## Ausschlusskriterien

- Patienten, die wegen einer Autoimmunerkrankung oder sonstiger Gründe eine systemische Immunsuppression benötigen, wurden von der Studie ausgeschlossen

\* Auswahl

1. Choueiri TK et al. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982

# CheckMate 9ER: Charakteristika zu Studienbeginn<sup>1</sup>



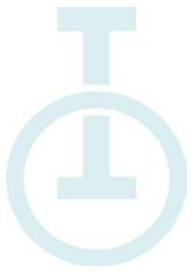
	OPDIVO® + Cabozantinib	Sunitinib
Medianes Alter, Jahre (Bereich)	62 (29 – 90)	61 (28 – 86)
Männlich, %	77	71
IMDC-Prognosescore, %		
Günstig (0)	23	22
Intermediär (1 – 2)	58	57
Ungünstig (3 – 6)	19	21
PD-L1-Expression des Tumors, %		
≥1 %	26	25
<1 % oder unbestimmt	74	75
Region, %		
USA/Europa	49	49
Rest der Welt	51	51
Zahl der Stellen mit Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen, %		
1	20	21
≥ 2	80	78
Häufigste Metastasierungsorte, %		
Lunge	74	76
Lymphknoten	40	40
Knochen	24	22
Leber	23	16

Das IMDC-Risiko, der PD-L1-Status und die Region (Stratifizierungsfaktoren) wurden während der Screening-Phase bei allen randomisierten Patienten mittels Interactive Response Technology (IRT) erfasst.

IMDC = International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium; PD-L1 = Programmed Death Ligand 1

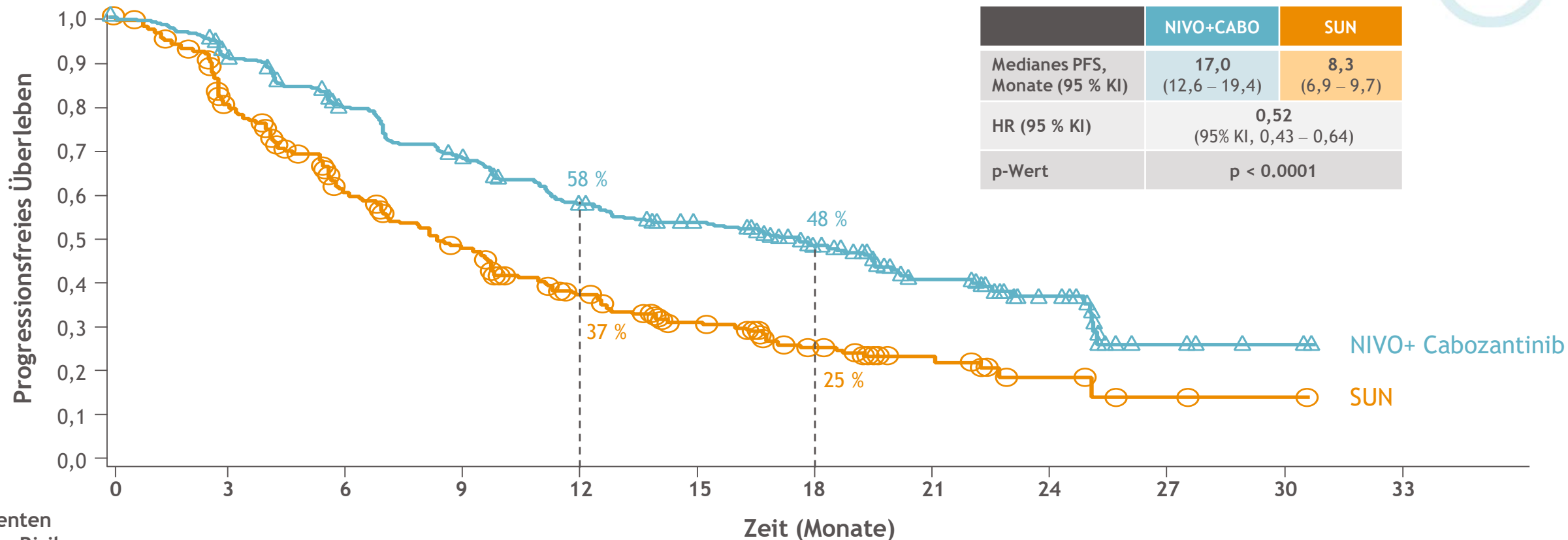
1. Motzer RJ et al. Genitourinary Cancers Symposium, 2021; Abstract 308





# Effektivität

# Progressionsfreies Überleben nach BICR<sup>1</sup>

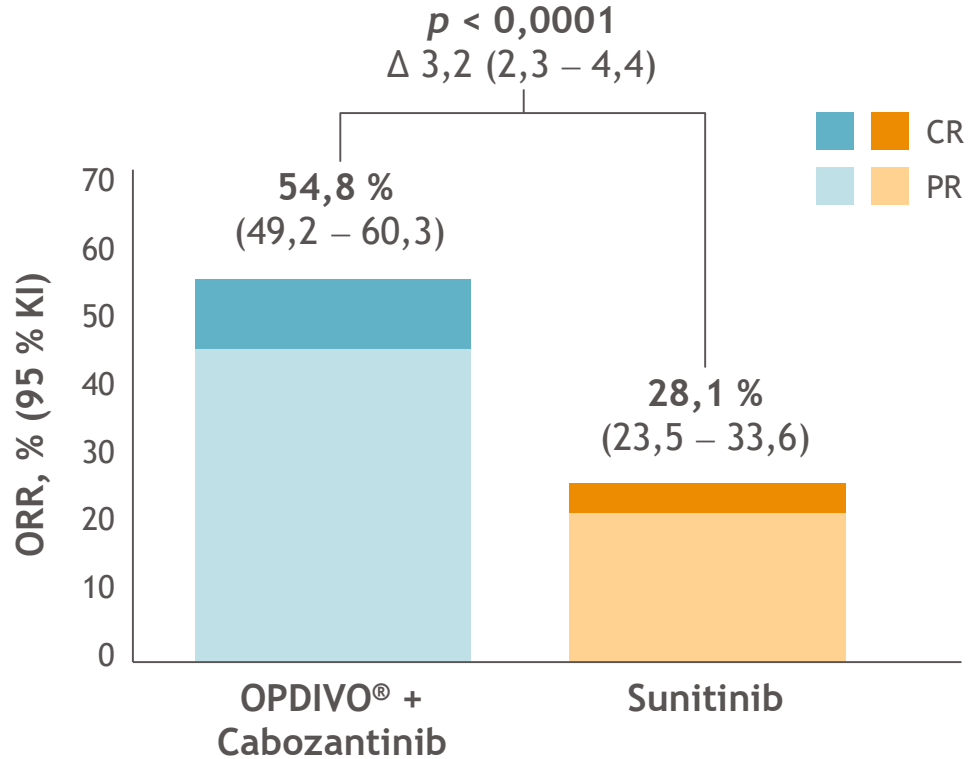


Patienten unter Risiko

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
NIVO+CABO	323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
SUN	328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; BICR = Blinded Independent Central Review  
 1. Motzer RJ et al. Genitourinary Cancers Symposium, 2021; Abstract 308

# Objektive Ansprechrate und Gesamtansprechrate nach BICR<sup>1</sup>



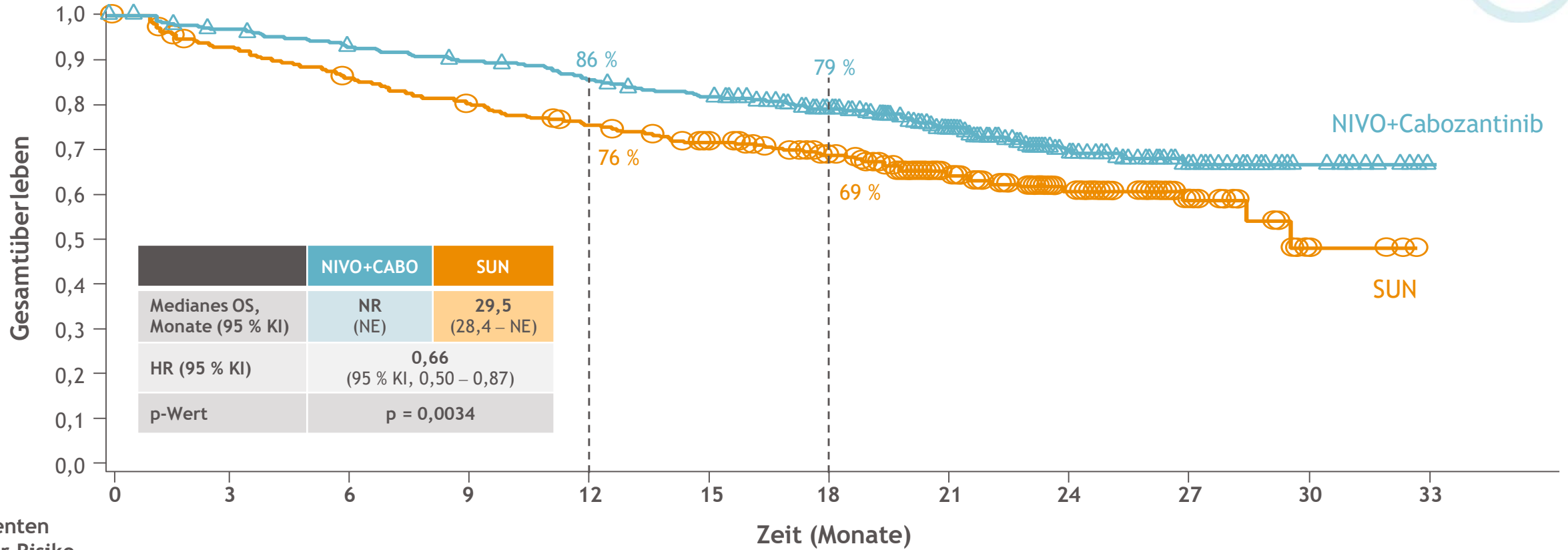
Ansprechen, %	OPDIVO® + Cabozantinib n = 323	Sunitinib n = 328
Komplette Remission	9,3	4,3
Partielle Remission	45,5	24,1
Stabile Erkrankung	33,4	41,5
Fortschreitende Erkrankung	6,2	13,7
Nicht auswertbar <sup>a</sup>	5,6	16,2
Mediane Dauer bis zum Ansprechen, Monate (Bereich) <sup>b</sup>	2,8 (1,0 – 11,0)	4,2 (1,7 – 20,2)
Mediane Dauer des Ansprechens, Monate (95% KI) <sup>b</sup>	21,7 (17,3 – NE)	12,7 (9,6 – 20,7)

ORR und OR bewertet nach BICR nach RECIST v1.1.

<sup>a</sup> Einschließlich Patienten, die nie behandelt wurden, die vor der Krankheitsbeurteilung die Behandlung abbrachen/verstarben, die bei Studienbeginn keine messbare Erkrankung gemäß BICR hatten oder bei denen ein anderer Grund nicht angegeben wurde; <sup>b</sup> Die mediane Zeit bis zum Ansprechen und die Dauer des Ansprechens wurden für Patienten berechnet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen hatten (n = 180 mit NIVO+CABO, n = 89 Patienten mit SUN).

1. Motzer RJ et al. Genitourinary Cancers Symposium, 2021; Abstract 308

# Gesamtüberleben<sup>1</sup>



## Patienten unter Risiko

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
NIVO+CABO	323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
SUN	328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; BICR = Blinded Independent Central Review; NR = not reached; NE = not estimable; OS = Overall Survival  
 1. Motzer RJ et al. Genitourinary Cancers Symposium, 2021; Abstract 308



# Sicherheit

# Mediane Therapiedauer, Dosisreduktion und Therapieabbruch<sup>1</sup>



	NIVO+CABO (n = 320)	SUN (n = 320)
Mediane Therapiedauer, Monate	18,0 (0,2-32,2)	9,2 (0,5-33,1)
Patienten mit mindestens 1 Dosisreduktion (CABO oder SUN), % <sup>a,2</sup>	56,3	51,6
Therapieabbruch, % <sup>b</sup>	55	87,8
Therapieabbruch aufgrund von Krankheitsprogress, %	33,4	52,8
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse aller Grade, die zum Therapieabbruch führten, % <sup>c</sup>	23,4 <sup>d</sup>	9,1
Nur NIVO	9,7	-
Nur CABO	7,2	-
NIVO+CABO (beide)	6,6	-

<sup>a</sup> Für NIVO waren keine Dosisreduktionen zulässig, für CABO und SUN gemäß Protokoll erlaubt. <sup>b</sup> Die Gründe wurden pro Prüfer zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs angegeben und umfassten den Krankheitsprogress; unerwünschte Ereignisse jeglicher Ursache; den Widerruf der Einwilligung; den Tod; die Aufforderung zur Beendigung der Behandlung; Patienten, die die Studienkriterien nicht mehr erfüllten; oder einen anderen Grund, der nicht gemeldet/nicht angegeben wurde. <sup>c</sup> Beinhaltet unerwünschte Ereignisse, die während der Therapie oder innerhalb von 30 Tagen nach Ende des Behandlungszeitraums bei den behandelten Patienten aufgetreten sind. <sup>d</sup> Beinhaltet unerwünschte Ereignisse, die dazu führten, dass entweder NIVO oder CABO abgesetzt werden musste. Die Bewertung für das Absetzen von NIVO und CABO wurde für jedes Arzneimittel einzeln vorgenommen. Es war erlaubt, die Behandlung nur mit dem Studienarzneimittel fortzusetzen, das nicht mit der beobachteten Toxizität in Zusammenhang stand.

1. Motzer RJ et al. Genitourinary Cancers Symposium, 2021; Abstract 308. 2. Choueiri TK et al. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):829-841



# Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (UEs) bei Patienten, die mit OPDIVO® + Cabozantinib behandelt wurden<sup>1</sup>

Unerwünschte Ereignisse (UEs), % <sup>a</sup>	OPDIVO® + Cabozantinib (n = 320)	
	Alle Grade	Grad ≥ 3
Schilddrüsenunterfunktion	25	< 1
Schilddrüsenüberfunktion	9	< 1
Hautausschlag	6	< 1
Diarrhö	5	2
Hepatotoxizität	4	3
Pneumonitis	3	< 1
Erhöhte ALT-Werte	3	2
Nebenniereninsuffizienz	3	2
Makulo-populöser Ausschlag	3	< 1
Erhöhte AST-Werte	2	< 1
Hepatitis	1	< 1

Insgesamt erhielten 19 % der 320 behandelten Patienten Kortikosteroide zur Behandlung von immunvermittelten UEs jeglichen Grades; 10 % bzw. 4 % der Patienten erhielten Kortikosteroide<sup>b</sup> kontinuierlich für ≥ 14 Tage bzw. ≥ 30 Tage.

<sup>a</sup> Beinhaltet UEs jeglichen Grades, die bei ≥ 1 % der Patienten auftraten, die von den Prüfern als potenziell immunvermittelt angesehen wurden und die folgenden Kriterien erfüllten: traten innerhalb von 100 Tagen nach der letzten Dosis auf, unabhängig von der Kausalität, wurden mit immunmodulierenden Medikamenten ohne eindeutige alternative Ätiologie behandelt oder hatten eine immunvermittelte Komponente. <sup>b</sup> Mehr als oder gleich 40 mg Prednison täglich oder äquivalent.

1. Choueiri TK et al. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982

# Sicherheitsprofil<sup>1</sup>

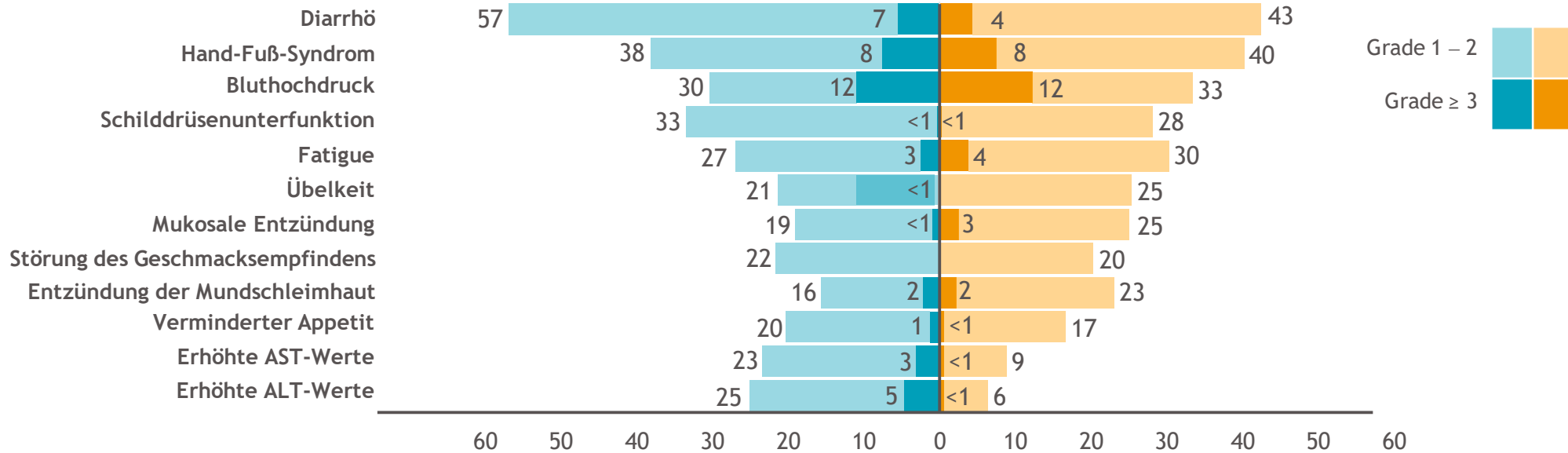


OPDIVO® + Cabozantinib, n = 320

Sunitinib, n = 320

Ereignisse, % <sup>a</sup>	Alle Grade	Grade ≥ 3	Alle Grade	Grade ≥ 3
Unerwünschte Ereignisse jeglicher Ursache	100	78	99	73
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse	97	62	93	53

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse bei ≥ 20 % der behandelten Patienten, %<sup>b</sup>



<sup>a</sup> Beinhaltet Ereignisse, die während der Therapie oder innerhalb von 30 Tagen nach dem Ende des Behandlungszeitraums aller behandelten Patienten auftraten.

Behandlungsbedingte Todesfälle NIVO+CABO n = 3 (Dünndarmperforation), SUN n = 2 (Pneumonie, Atemnot);

<sup>b</sup> Gesamtbalken stellt behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse jeden Grades ≥ 20 % in jedem Behandlungsarm dar; von diesen Ereignissen war keines Grad 5.

1. Motzer RJ et al. Genitourinary Cancers Symposium, 2021; Abstract 308

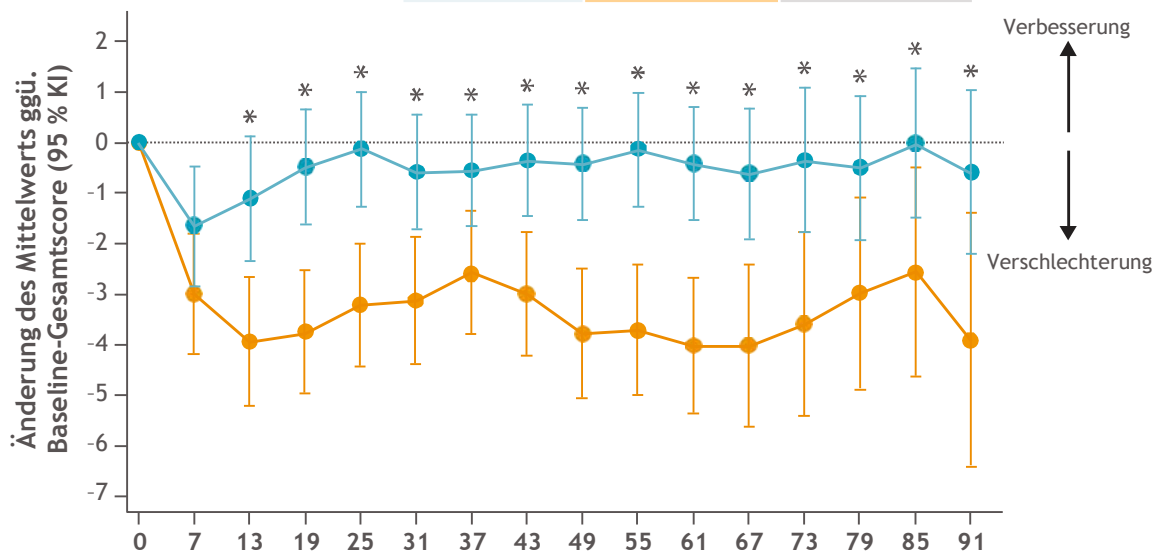


# Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL)\*,1



## FKSI-19: Gesamtscore

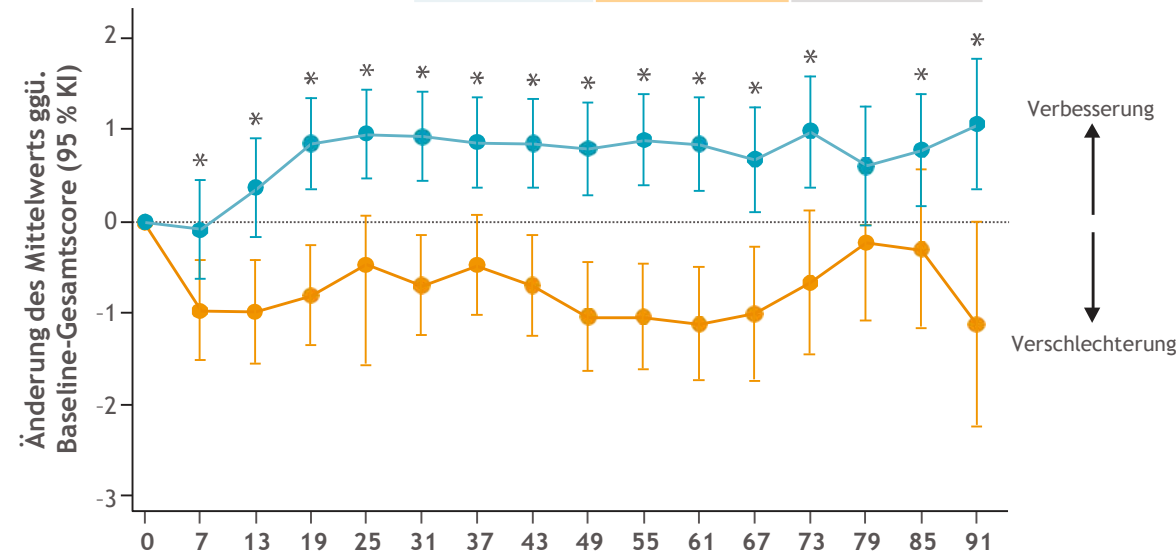
Mittlere Veränderung gegenüber Baseline-Gesamtscore		Gesamt-Differenz der mittleren Abweichung
NIVO+CABO	SUN	
-0,51	-3,40	2,90 p < 0,0001



Patienten unter Risiko	Woche
NIVO+CABO	299 261 246 242 228 217 199 191 173 153 147 124 90 67 53 42
SUN	310 262 226 201 179 163 152 142 116 110 87 67 49 34 25 16

## FKSI: Krankheitsbezogene Subskala

Mittlere Veränderung gegenüber Baseline-Gesamtscore		Gesamt-Differenz der mittleren Abweichung
NIVO+CABO	SUN	
0,77	-0,78	1,55 p = 0,0005



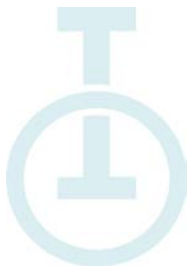
Patienten unter Risiko	Woche
NIVO+CABO	299 260 246 242 228 217 199 191 173 153 147 124 90 67 53 42
SUN	310 262 226 201 178 163 152 142 116 110 87 67 49 34 25 16

\* Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war zu diesem Zeitpunkt statistisch signifikant (P < 0,05). Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurde mit Hilfe von deskriptiven Statistiken und einer Mixed-Model-Analyse mit wiederholten Messungen bewertet, die für den Behandlungsarm, den Zeitpunkt, den Ausgangswert der von den Patienten berichteten Ergebnisse, den IMDC-Prognosescore, die PD-L1-Tumorexpression und die Region kontrollierte. Patienten unter Risiko bezeichnet Intention-to-Treat-Patienten mit Baseline plus mindestens einer HRQoL-Bewertung nach Baseline mit nicht fehlenden patientenberichteten Ergebnisdaten. Zeitpunkt 0 bezeichnet den Ausgangswert.

FKSI-19 = Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19; LS = least square

1. Cella et al. Genitourinary Cancers Symposium; 2021; Abstract 285

# Zusammenfassung<sup>1,2</sup>



- Die Phase-III-Studie CheckMate 9ER erreichte alle Wirksamkeitsendpunkte und zeigte die Überlegenheit der Erstlinienbehandlung mit NIVO+CABO gegenüber SUN in
  - PFS: Risiko der Krankheitsprogression ↓48 %<sup>2</sup>
  - OS: Mortalitätsrisiko ↓34 %<sup>2</sup>
  - ORR: absolut ↑27 %<sup>2</sup>
- NIVO+CABO war im Allgemeinen gut verträglich mit einer niedrigen Rate an behandlungsbedingten Abbrüchen
- Die Lebensqualität der Patienten war unter NIVO+CABO signifikant besser als unter SUN
- Diese Ergebnisse unterstützen NIVO+CABO als Erstlinienoption für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

PFS = Progressionsfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben; ORR = Objektive Ansprechrate  
1. Choueiri TK et al. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982  
2. Motzer RJ et al. Genitourinary Cancers Symposium, 2021; Abstract 308



# Leitlinien beim fortgeschrittenen RCC

# ESMO-Leitlinien für die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms<sup>1,2</sup>



## 1<sup>st</sup> Line<sup>1</sup>

Günstiges Risikoprofil	Intermediäres Risikoprofil	Ungünstiges Risikoprofil
<p><b>Empfehlung:</b> Cabozantinib + Nivolumab [I, A] Pembrolizumab + Axitinib [I, A; MCBS 4]<sup>a</sup></p> <p>Alternative<sup>b</sup>: Sunitinib [I, A]; Pazopanib [I, A]; Tivozanib [II, B; MCBS 1]<sup>a</sup></p>	<p><b>Empfehlung:</b> Nivolumab + Ipilimumab [I, A; MCBS 4]<sup>a</sup> Cabozantinib + Nivolumab [I, A] Pembrolizumab + Axitinib [I, A; MCBS 4]<sup>a</sup></p> <p>Alternative<sup>b</sup>: Sunitinib [I, A]; Pazopanib [I, A]; Cabozantinib [II, B; MCBS 3]<sup>a</sup></p>	<p><b>Empfehlung:</b> Nivolumab + Ipilimumab [I, A; MCBS 4]<sup>a</sup> Cabozantinib + Nivolumab [I, A] Pembrolizumab + Axitinib [I, A; MCBS 4]<sup>a</sup></p> <p>Alternative<sup>b</sup>: Sunitinib [I, A]; Pazopanib [I, A]; Cabozantinib [II, B; MCBS 3]<sup>a</sup></p>

## 2<sup>nd</sup> Line<sup>2</sup>

Nach TKI	Nach Nivolumab + Ipilimumab
<p><b>Standard:</b> Nivolumab [I, A; MCBS 5]; Cabozantinib [I, A; MCBS 3]</p> <p><b>Option:</b> Axitinib [II, B]; Everolimus [II, B]; Lenvatinib + Everolimus [II, B; MCBS 4]</p>	<p><b>Option:</b> Jeglicher TKI [IV, C]; Lenvatinib + Everolimus [IV, C; MCBS 4]</p>

<sup>a</sup> ESMO-MCBS-Scores für neue Therapien/Indikationen, die seit dem 1. Januar 2016 von der EMA zugelassen wurden. Die Scores wurden von der ESMO-MCBS Arbeitsgruppe berechnet und durch das ESMO Guidelines Committee validiert.

<sup>b</sup> Wenn die empfohlene Behandlung nicht verfügbar oder kontraindiziert ist. EMA = European Medicines Agency; MCBS = Magnitude of Clinical Benefit Scale

1. eUpdate - *Renal Cell Carcinoma Algorithm*. Published: 30 November 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm> (letzter Zugriff: 01.03.2021)

2. Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; mdz056, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>

# S3-Leitlinie 2020 für die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms<sup>1</sup>



## 1<sup>st</sup> Line<sup>1</sup>

Günstiges Risikoprofil	Intermediäres Risikoprofil	Ungünstiges Risikoprofil
<p><b>Empfehlung:</b> Pembrolizumab + Axitinib [A, 1-]; Avelumab + Axitinib [B, 1-]</p> <p>Alternative*: Bevacizumab + IFN [A, 1++]; Pazopanib [A, 1++]; Sunitinib [A, 1++]; Tivozanib [A, 1++]</p>	<p><b>Empfehlung:</b> Nivolumab + Ipilimumab [A, 1-]; Pembrolizumab + Axitinib [A, 1-]; Avelumab + Axitinib [B, 1-]</p> <p>Alternative*: Cabozantinib [B, 1-]; Pazopanib [B, 1++]; Sunitinib [B, 1++]; Tivozanib [B, 1++]; Bevacizumab + IFN [0, 1-]</p>	<p><b>Empfehlung:</b> Nivolumab + Ipilimumab [A, 1-]; Pembrolizumab + Axitinib [A, 1-]; Avelumab + Axitinib [B, 1-]</p> <p>Alternative*: Cabozantinib [B, 1-]; Sunitinib [B, 1+]; Pazopanib oder Temsirolimus [0, 1+]</p>

## 2<sup>nd</sup> Line<sup>2</sup>

Nach TKI	Nach IO-basierter Therapie
<p><b>Empfehlung:</b> Nivolumab [A, 1-]; Cabozantinib [A, 1-]; Lenvatinib + Everolimus [B, 1-]</p> <p>Alternative*: anderer TKI [0, 1+]</p>	<p><b>Option:</b> TKI-basierte Therapie [EK]</p>

EK = Expertenkonsens; A = starke Empfehlung; B = Empfehlung; O = Empfehlung offen;

1++ = Qualitativ hochwertige Metaanalysen; Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias);

1+ = Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias);

1 = Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias); \* Im Falle, dass die empfohlene Therapie nicht verfügbar oder kontraindiziert ist.

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF Registernummer: 043/0170L, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/> abgerufen am 07.12.2020

# EAU-Leitlinie 2021 für die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms<sup>1,2</sup>



## 1<sup>st</sup> Line<sup>1</sup>

**Günstiges Risikoprofil**

**Standard:**  
Nivolumab/Cabozantinib [1b];  
Pembrolizumab/Axitinib [1b]

**Optionen:**  
Sunitinib<sup>a</sup>; Pazopanib<sup>a</sup> [1b]

**Intermediäres/Ungünstiges Risikoprofil**

**Standard:**  
Nivolumab/Ipilimumab [1b]; Pembrolizumab/Axitinib [1b];  
Nivolumab/Cabozantinib [1b]

**Optionen:**  
Cabozantinib [2a]; Sunitinib<sup>a</sup> [1b]; Pazopanib<sup>a</sup> [1b]

## 2<sup>nd</sup> Line<sup>2</sup>

**Nach IO Behandlung**

**Standard:**  
Jede Zielgerichtete VEGF-Therapie die vorher nicht in Kombination mit IO angewendet wurde [4]

**Nach TKI Behandlung**

**Standard:**  
Nivolumab [1b]; Cabozantinib [1b]

**Optionen:**  
Axitinib<sup>a</sup> [2b]

<sup>a</sup> Kein nachgewiesener OS-Vorteil; IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; [ ] = Oxford level of evidence; [1b] = basiert auf einer kontrollierten, randomisierten Phase 3 Studie; [2a] = basiert auf einer kontrollierten, randomisierten Phase 2 Studie; [2b] = Subgruppenanalyse einer kontrollierten, randomisierten Phase 3 Studie; [4] = Expertenmeinung.

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. 2. Bedke J et al. *European Urology* 2021;79,339-342



# OPDIVO® + Cabozantinib

## Dosierungsschema

Erstlinientherapie des fortgeschrittenen  
Nierenzellkarzinoms bei Patienten

# Dosierung: OPDIVO® + Cabozantinib\*



Flexible OPDIVO®-Dosierungsoptionen und ein 1x täglich einzunehmender TKI

OPDIVO®

+

Cabozantinib

ES STEHEN 2 DOSIERUNGSOPTIONEN ZUR AUSWAHL

**q2w** (240 mg) oder **q4w** (480 mg) **i.v.**

**1x täglich** einzunehmende Tablette (40 mg)

\* Für die Behandlung mit OPDIVO® in Kombination mit Cabozantinib sollte OPDIVO® bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Progression der Erkrankung gegeben werden. Die Behandlung mit Cabozantinib sollte bis zur Progression der Erkrankung oder nicht akzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

IO = Immunonkologie; i.v. = intravenös; q2w = alle 2 Wochen; q4w = alle 4 Wochen; TKI = Tyrosin-Kinase-Inhibitor





# Therapiemanagement

# Immunvermittelte Nebenwirkungen<sup>1</sup>



## ATEMWEGE

Anzeichen und Symptome wie z. B.:

- Atemnot
- Husten

## HAUT

Symptome wie z. B.:

- Juckreiz
- Hautausschlag

## NIEREN

Symptome wie z. B.:

- Blut im Urin
- Erhöhtes Serumkreatinin
- Verminderte Urinmenge

## NERVENSYSTEM

Anzeichen und Symptome wie z. B.:

- Neuropathie
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Muskelschwäche
- Lähmungserscheinungen



## ENDOKRINES SYSTEM

Anzeichen und Symptome wie z. B.:

- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Veränderungen der psychischen Verfassung
- Auffällige Ergebnisse bei Schilddrüsen-Funktionstests und/oder Serumchemie

## LEBER

Anzeichen wie z. B.:

- Erhöhung der Leberwerte (z. B. AST, ALT oder Gesamtbilirubin)

## MAGEN-DARM-TRAKT

Anzeichen und Symptome wie z. B.:

- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Blut im Stuhl

## SONSTIGE NEBENWIRKUNGEN

Weitere, vermutlich immunvermittelte Nebenwirkungen bei Patienten, die mit OPDIVO® behandelt wurden, entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

# Allgemeiner Algorithmus für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen<sup>1,2</sup>



Grad	Handhabung	Follow-up und Patienteninformationen
Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>In der Regel symptomatisch behandeln</li> </ul>	<p><b>Im Falle einer immunvermittelten Nebenwirkung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beachten Sie die Empfehlungen für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen bei immunonkologischen Therapien und die Fachinformationen</li> <li>Weisen Sie die Patienten darauf hin, Sie als behandelnden Arzt bei neuen, persistierenden oder sich verschlechternden Symptomen sofort zu informieren</li> </ul> <p><b>Geben Sie die Patientenkarte an Ihre Patienten weiter, damit diese über die folgenden Punkte informiert sind:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Auf welche Symptome sie achten sollten</li> <li>Warum es wichtig ist, auftretende Symptome sofort Ihnen als behandelndem Arzt zu melden</li> <li>Warum es wichtig ist, dass sie nicht versuchen, Symptome ohne vorherige Rücksprache mit Ihnen als Arzt selbst zu behandeln</li> </ul>
Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>In der Regel ist eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden angezeigt</li> <li>Immunonkologische Therapie aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Kortikosteroiden beendet ist</li> </ul>	
Grad 3 und 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>In der Regel i. v. mit Kortikosteroiden behandeln; nach Besserung der Symptome sollte das Ausschleichen der Kortikosteroide über mindestens 1 Monat eingeleitet werden</li> <li>Wenn es trotz Kortikosteroidtherapie zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden</li> <li>Grad 3: Immunonkologische Therapie aufschieben oder dauerhaft absetzen</li> <li>Grad 4: Immunonkologische Therapie dauerhaft absetzen</li> </ul>	

■ IO-Therapie fortführen    
 ■ IO-Therapie aufschieben    
 ■ IO-Therapie abbrechen

Je nach Art und Toxizitätsgrad\* können immunvermittelte Nebenwirkungen, auch 3. und 4. Grades, in der Regel nach diesem 3-stufigen Konzept behandelt werden. Weitere Informationen finden Sie in den Fachinformationen zu OPDIVO® & YERVOY®.

\* Die Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des nationalen Krebsinstituts der USA (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Effects) Version 4.0.

1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand 2. YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand

# Basistext OPDIVO® + Cabozantinib



**OPDIVO®** 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **YERVOY®** 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid, Natriumchlorid, Mannitol, Pentetsäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** **OPDIVO®/ YERVOY®** ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt. **OPDIVO®/ YERVOY®** ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert. **OPDIVO®/ YERVOY®** ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert. **OPDIVO®** ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen** (Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen können je nach Kombination der erhaltenen Krebsmedikamente variieren) **Sehr häufig: Kombinationen von Nivolumab mit Ipilimumab:** Hypothyreose, Hyperthyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Kolitis, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Pruritus, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Fatigue, Pyrexie, AST-Anstieg, ALT-Anstieg, Anstieg des Gesamtbilirubins, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Lipase-Anstieg, Amylase-Anstieg, Kreatinin-Anstieg, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Lymphopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hyperkalziämie, Hypokalziämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie. **Kombination von Nivolumab mit Cabozantinib:** Infektionen der oberen Atemwege, Hypothyreose, Hyperthyreose, verminderter Appetit, Dysgeusie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Hypertonie, Dysphonie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Stomatitis, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom, Hautausschlag, Pruritus, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Muskelspasmen, Proteinurie, Fatigue, Pyrexie, Ödeme, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie, Neutropenie, Anstieg der alkalischen Phosphatase, ALT-Anstieg, AST-Anstieg, Anstieg des Gesamtbilirubins, Kreatinin-Anstieg, Amylase-Anstieg, Lipase-Anstieg, Hypokalziämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypokalziämie, Hyperkalziämie, Hypoglykämie; Hypophosphatämie, Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust **Häufig: Kombinationen von Nivolumab mit Ipilimumab:** Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Konjunktivitis, febrile Neutropenie, Eosinophilie, infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Diabetes mellitus, Dehydrierung, Hypoalbuminämie, Hypophosphatämie, Periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Uveitis, verschwommenes Sehen, trockene Augen, Tachykardie, Hypertonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Lungenembolie, Husten, Stomatitis, Pankreatitis, Obstipation, trockener Mund, Hepatitis, Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Urtikaria, Arthritis, Muskelspasmen, muskuläre Schwäche, Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen), Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Schmerzen, Schmerzen in der Brust, Schüttelfrost, Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust, TSH-Anstieg. **Kombination von Nivolumab mit Cabozantinib:** Pneumonie, Eosinophilie, Hypersensibilität (einschließlich anaphylaktische Reaktion), Nebenniereninsuffizienz, Dehydrierung, periphere Neuropathie, Tinnitus, trockene Augen, verschwommenes Sehen, Vorhofflimmern, Tachykardie, Thrombose, Pneumonitis, Lungenembolie, Pleuraerguss, Epistaxis, Kolitis, Gastritis, Mundschmerzen, trockener Mund, Hämorrhoiden, Hepatitis, Alopezie, trockene Haut, Erythem, Änderung der Haarfarbe, Arthritis, Nierenversagen, akute Nierenschädigung, Schmerz, Schmerzen in der Brust, Cholesterin-Anstieg im Blut, Hypertriglyzeridämie. **Gelegentlich: Kombinationen von Nivolumab mit Ipilimumab:** Bronchitis, aseptische Meningitis, Sarkoidose, diabetische Ketoazidose, Hypoparathyreoidismus, metabolische Azidose, Guillain-Barré-Syndrom, Polyneuropathie, Neuritis, Peroneuslähmung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Myasthenia gravis, Enzephalitis, Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Bradykardie, Vorhofflimmern, Myokarditis, Episkleritis, Darmperforation, Gastritis, Duodenitis, Psoriasis, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Spondyloarthropathie, Sjögren-Syndrom, Myopathie, Polymyalgia rheumatica, Myositis (einschließlich Polymyositis), Rhabdomyolyse, Nephritis, Anstieg Gammaglutamyltransferase. **Kombination von Nivolumab mit Cabozantinib:** Infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktion, Hypophysitis, Thyroiditis, autoimmune Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, myasthenies Syndrom, Uveitis, Myokarditis, Pankreatitis, Dünndarmperforation, Glossodynie, Psoriasis, Urtikaria, Myopathie, Osteonekrose des Kiefers, Fistel, Nephritis. **Selten: Kombinationen von Nivolumab mit Ipilimumab:** Toxische epidermale Nekrolyse, seröse Netzhautablösung. **Nicht bekannt: Kombinationen von Nivolumab mit Ipilimumab:** Hämophagozytische Lymphohistiozytose, Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Tumorlyse-Syndrom, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, perikardiale Erkrankungen, Lichen sclerosus, andere Lichenerkrankungen. **Kombination von Nivolumab mit Cabozantinib:** Lichen sclerosus, andere Lichenerkrankungen

Weitere Hinweise siehe jeweilige Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Stand des Textes: V1.

