Abstract Nr. 745, DKK 2024

Interimanalyse (IA) der RENALISTIC Studie: eine retrospektive Beobachtungsstudie der Erstlinientherapie (1L) bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen (RCC) in Deutschland

Christian Doehn[1], Peter Brecht[2], Rosemary E. Teresi[3], Gina Rüter[4], Ulrike Osowski[5], Mairead Kearney[6], Allison Thompson[3], Rainer Lipp[2]

[1]Urologikum Lübeck, Am Kaufhof 2, Lübeck, Deutschland, [2]GermanOncology GmbH, Überseeallee 1, Hamburg, Deutschland, [3]Pfizer Inc, 235 E 42nd St, New York, USA, [4]Pfizer Pharma GmbH, Friedrichstr. 110, Berlin, Deutschland, [5]Merck Healthcare Germany GmbH, Waldstr. 3, Weiterstadt, Deutschland, [6]Merck Healthcare KGaA, Frankfurter Str. 250, Darmstadt, Deutschland

EINLEITUNG

- RENALISTIC ist eine retrospektive, beobachtende, multizentrische Krankenaktenstudie, die Patientencharakteristika, das Behandlungsverhalten und damit verbundene Ergebnisse bei Patienten mit fortgeschrittenen RCC (aRCC) untersucht, bei denen zwischen 2020 und 2021 im Rahmen einer Realversorgung in urologischen/onkologischen Einrichtungen in Deutschland eine 1L Therapie gestartet worden war.
- In der geplanten IA von vollanonymisierten Dokumentationen beschreiben wir demographische Daten, das Behandlungsverhalten und die verbundenen klinischen Ergebnisse der ersten 50 aufgenommenen Patienten.

ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG

- Die IA der ersten 50 Patienten in der RENALISTIC Studie liefern Informationen zur systemischen 1L Therapie bei Patienten mit aRCC, deren Therapie zwischen Januar 2020 und Dezember 2021 unter realen Versorgungsbedingungen in Deutschland begonnen wurde.
- Die Ergebnisse dieser geplanten IA bestätigen den Wert und die Qualität dieser realen Versorgungsdaten und rechtfertigten die Weiterführung der RENALISTIC Studie.
- In Übereinstimmung mit den neuen Zulassungen und der nationalen S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft erhielten die meisten Patienten (42,0 %) die Kombination aus Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) + Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) als systemische 1L Therapie, von denen etwa 86 % mit Pembrolizumab + Axitinib und 14 % mit Avelumab + Axitinib behandelt wurden.
- Der Wert der Berechnungen von real-world progressionsfreiem Überleben (rwPFS) war durch die geringe Stichprobengröße begrenzt, aber mit 9,1 Monaten (Range 0,7 – 26,7) war der Wert für ICI+TKI am längsten, was im Trend unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahl mit anderen Studien vergleichbar war.
- Die Rate der Toxizitäten als Grund für einen Abbruch der 1L Therapie war niedrig mit 6,0 % in der Gesamtpopulation und 4,8 % in der größten Gruppe ICI+TKI.
- Die endgültige Analyse der RENALISTIC-Studie mit rund 100 Patienten und statistisch verlässlichen Aussagen zu den klinischen Ergebnissen für die verschiedenen Gruppen wird im Laufe des Jahres 2024 auf einem wissenschaftlichen Kongress eingereicht.

LITERATUR: 1) Robert Koch Institut. Cancer in Germany 2019. 14th edition, 2023. 2) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, version 4.0, Feb 2023 (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF); 3) World Health Organization: International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020: 4) DGHO, www.onkopedia.com; Leitlinie für Nierenzellkarzinome, Mai 2022. 5) European Medicines Agency : BAVENCIO® (avelumab) EU SmPC; 6) European Medicines Agency. Inlyta® (axitinib) EU SmPC.

SPONSORING: Die Studie wurde von Pfizer Inc, New York, USA, gesponsert und zuvor im Rahmen einer Allianz zwischen Merck KGaA und Pfizer durchgeführt (CrossRefunder ID: 10.13039/100009945).

INTERESSENKONFLIKTE: **C. Doehn**: Advisory Board (2021-23): Apogepha, BMS, Eisai, EUSA Pharm, Ipsen, Merck Healthcare, MSD, Novartis, Pfizer; Speaker honoraria (2021-23): Apogepha, BMS, Ipsen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche; Stock: Astra Zeneca.; **P. Brecht**; nothing to disclose; **R.Teresi**; Employment: Pfizer, New York, US; **G.Rüter**: Employment: Pfizer, Berlin, Germany; **U.Osowski**; Employment: Merck Healthcare Germany GmbH, Weiterstadt, Germany; **M.Kearney**; Employment: Merck KGaA, Darmstadt, Germany; stock and other ownership interests: Merck, Novartis, UCB; **A.Thompson**; Employment: Pfizer, New York, US; **R.Lipp**; Consulting or advisory role: AstraZeneca, Gilead, Janssen-Cilag, Omnicare, Sanofi, Takeda, and Merck, Weiterstadt, Germany; Speaker bureau: Merck Healthcare, Weiterstadt, Germany; Project support: AbbVie, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, Pfizer, and Merck Healthcare KGaA, Darmstadt, Germany.

Hintergrund

- Im Jahr 2020 wurden in Deutschland bei circa 14.000 Patienten ein RCC neu diagnostiziert und sind circa 5.000 Patienten am RCC gestorben (Robert-Koch-Institut, 2023).
- In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (Version 4.0, 2023) wird als 1L Therapie bei geeigneten Patienten mit RCC unabhängig von Risikogruppen empfohlen:
  - Pembrolizumab + Axitinib (Level A)
  - Pembrolizumab + Levantinib (Level A)
  - Nivolumab + Cabozatinib (Level A)
  - Avelumab + Axitinib (Level B)
- Für Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Prognose nach International mRCC Database Consortiums (IMDC) wird die Kombination von Nivolumab + Ipilimumab empfohlen.
- Patienten, die nicht geeignet für ICI + TKI in 1L sind, sollten je nach Risikogruppe mit einem TKI allein behandelt werden.
- Die Umsetzung dieser Empfehlungen in der täglichen Routine in urologischen und onkologischen Einrichtungen und der Umgang mit Nebenwirkungen im Zusammenhang mit 1L Therapien sind bisher wenig untersucht und daher Ziele der RENALISTIC-Studie.

Methodik

STUDIENDESIGN

- Die retrospektive, multizentrische Krankenaktenstudie wurde 10/2022 gestartet und schloss Patienten ein, die zwischen 01/2020 und 12/2022 eine 1L-Therapie gegen aRCC erhielten.
- Die Daten wurden in 10 medizinisch-onkologischen oder urologischen Einrichtungen (2 Krankenhäuser und 8 Vertragsarztpraxen), die über Deutschland verteilt waren, erhoben (Abbildung 1).
- Daten wie Geschlecht, Alter, RCC Historie, ECOG Performance Status, verabreichte Therapien, Ansprechen wurden vollanonymisiert in ein webbasiertes Dokumentationssystem (eCRF) eingegeben.
- Für die Analyse wurde die Studienpopulation in 4 Behandlungsgruppen eingeteilt (Abbildung 2).
- Klinische Ergebnisse inklusive Gesamtansprechen (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR), rwPFS und rwOS wurden für alle Gruppen beschrieben (trotz der kleinen Stichprobengrößen in einigen Gruppen).
- Auf Grund der retrospektiven Erfassung an einem Zeitpunkt und der vollen Anonymisierung ohne Option auf longitudinale Follow-Up-Untersuchungen wurde das rwPFS und rwOS vom Datum der ersten Medikamentengabe bis Datum der Progression (rwPFS) oder Tod (rwOS) oder (wenn beides nicht eingetreten ist) zensiert bis Datum letzter Kontakt berechnet (Werte rwPFS / rwOS somit unterer Rand).
- Die Auswahl der Therapien für die einzelnen Patienten wurde vom behandelnden Arzt festgelegt.

EINSCHLUSSKRITERIEN

- Alter ≥18 Jahren mit gesicherter Diagnose eines fortgeschrittenen oder metastasierten RCC
- Start der 1L Therapie wischen 01.01.2020 und 31.12.2021.
- Keine Teilnahme an klinischer Studie 30 Tage vor Start der 1L.

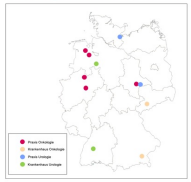
ETHIKVOTUM

- Stellungnahme der primär bewertenden Ethikkommission wurde vor Start der Datenerhebung eingeholt.

STATISTISCHE ANALYSEN

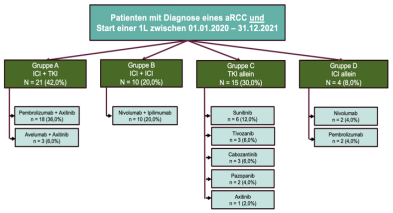
- Die geplante IA nach 50 Pat. sollte Wert und Qualität der Dokumentationen zu prüfen.
- Analysen wurden wegen der kleinen Fallzahl rein deskriptiv durchgeführt.

Abbildung 1: Überblick über teilnehmende Zentren und Fachdisziplinen



Teilnehmende Zentren	10 Zentren
Krankenhaus Urologie	1 (10,0%)
Krankenhaus medizinische Onkologie	2 (20,0%)
Vertragsarztpraxis Urologie	2 (20,0%)
Vertragsarztpraxis Hämatologie-Onkologie	5 (50,0%)
Fachdisziplinen der Zentren	**10 Zentren**
Urologie	3 (30,0%)
Medizinische Onkologie	7 (70,0%)
Verteilung der Patienten auf Fachbereiche/Institution	**50 Patienten**
Krankenhaus Urologie	2 (4,0%)
Krankenhaus medizinische Onkologie	6 (12,0%)
Vertragsarztpraxis Urologie	4 (8,0%)
Vertragsarztpraxis Hämatologie-Onkologie	38 (76,0%)

Abbildung 2: Verteilung der ersten eingebrachten 50 Patienten



Abkürzungen: ICI = Immun-Checkpoint-Inhibitor; TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor

Ergebnisse

PATIENTENCHARAKTERISTIKA

- Bei den ersten 50 Pat. lag das mediane Alter bei Start der 1L Therapie bei 70.5 Jahren (Range 36-87) mit 69,0 Jahren (38-79) für ICI+TKI, 66,0 Jahren (45-86) für ICI+ICI, 76,0 Jahren (48-82) für TKI allein und 72,0 Jahren (69-75) für ICI allein.
- Die Mehrheit der Pat. zeigte bei Erstdiagnosis einen sehr guten oder guten Allgemeinzustand ECOG PS 0/1 (90.0%) und 10.0% einen ECOG PS 2.
- 68% der Pat. waren männlich mit höchstem Anteil in der Gruppe ICI+ICI (90.0%) und niedrigstem in Gruppe ICI allein (50.0%).
- Gemäß IMDC Score waren 14.0% der Pat. als "ungünstige Prognose" eingestuft mit Anteil von 50,0% in Gruppe ICI allein und von 0,0% in Gruppe ICI+ICI (Tab. 1).
- Die mediane Nachbeobachtungszeit lag für die Gesamtgruppe bei 13.8 Monaten.

THERAPIEVERHALTEN

- 42.0% der Pat. wurden in 1L mit ICI + TKI, 20.0% mit ICI + ICI, 30.0% mit TKI allein und 8.0% mit ICI allein behandelt (Abb. 2 und Tab.1)
- 76,0% der Pat. hatten zum Zeitpunkt der Dokumentation die 1L beendet und 40,0% der Pat. wurden nachfolgend mit weiteren systemischen Therapien behandelt (Tab 2).
- Vor Start der 1L hatten 60,0% der Pat. Vorbehandlungen erhalten, von denen 90,0% eine Nephrektomie (26,7% partiell, 63,3% radikal) und 3,3% eine adjuvante Therapie waren (Tab. 2)
- Zum Zeitpunkt der Dokumentation waren 1L Therapien in 26,0% wegen Tumorprogress, in 16,0% wegen Entscheidung des Onkologen/Patientenwunsch, in 14,0% wegen Tod, in 8,0% wegen Verschlechterung des Allgemeinzustands, in 6,0% wegen Toxizität und in 6% aus unbekannten Gründen beendet worden (bei 24,0% noch laufender 1L) (Tab. 4).
- Die mediane Dauer der aktiven 1L Therapie lag für die Gesamtpopulation bei 140 Tagen (Range 21-892) (Tab. 3).

KLINISCHE ERGEBNISSE

- Das beste Tumoransprechen wurde von den behandelnden Ärzten festgelegt und musste in den Krankenakten verfügbar sein, was nur bei 58,0% der Fall war (Tab. 5).
- Für auswertbare Pat. (29/50 Pat. = 58%) fand sich einer objektive Ansprechrate (ORR = CR+PR) von 86.2% und eine Tumorkontrollrate (DCR = CR+PR+SD) von 100.0% (Tab. 5).
- Das mediane rwPFS lag für die Gesamtpopulation bei 3.9 Monaten mit höchstem Wert von 9.1 Monaten fur Gruppe ICI+TKI (Tab. 5).
- Der Medianwert für rwOS von 13.2 Monaten für die Gesamtgruppe ist ein Minimalwert, da für Medianberechnung nicht genug Todesfälle vorlagen.

Tabelle 1: Basischaracteristika der IA Gesamtpopulation und der Therapiegruppen

	Gesamt-population	Gruppe A: ICI+TKI	Gruppe B: ICI+ICI	Gruppe C: TKI allein	Gruppe D: ICI allein
Anzahl Patienten, n (%)	50 (100,0%)	21 (42,0%)	10 (20,0%)	15 (30,0%)	4 (8,0%)
Anteil Männer, %	68,0%	61,9%	90,0%	66,7%	50,0%
Anteil Frauen, %	32,0%	38,1%	10,0%	33,3%	50,0%
Alter bei Erstdiagn., Median, (Range)	67,0 Jahre (36 – 84)	64,0 Jahre (36 – 75)	62,0 Jahre (60 – 81)	73,0 Jahre (46 – 81)	70,0 Jahre (67 – 73)
Alter bei Start 1L, Median (Range)	70,5 Jahre (36 – 87)	69,0 Jahre (38 – 79)	66,0 Jahre (45 – 86)	76,0 Jahre (48 – 82)	72,0 Jahre (69 – 75)
ECOG PS, %					
0	42,0%	52,4%	40,0%	40,0%	0,0%
1	48,0%	38,1%	50,0%	46,7%	100,0%
2	10,0%	9,5%	10,0%	13,3%	0,0%
Prognose Score IMDC bei Erstdiagnose, %					
Günstige Prognose	46,0%	52,4%	40,0%	46,7%	50,0%
Intermediäre Prognose	36,0%	26,6%	60,0%	46,7%	0,0%
Ungünstige Prognose	14,0%	19,0%	0,0%	6,6%	50,0%
UICC Stadium bei Erstdiagnose, %					
I	26,0%				
II	10,0%				
III	22,0%				
IV	42,0%				

Tabelle 2: Vor- und Folgetherapien in der IA Gesamtpopulation

	Gesamtpopulation
Vorbehandlungen vor Start der 1L	
ja	30 (60.0%)
nein	20 (40.0%)
Art der Vorbehandlung	**30 (100.0%)**
Partielle Nephrektomie	8 (26.7%)
Radikale Nephrektomie	19 (63.3%)
Zytoreduktive (palliative) Nephrektomie	2 (6.7%)
Strahlentherapie	0 (0.0%)
Systemische Vorbehandlungen	1 (3.3%)
Neoadjuvant Therapien, n (%)	0 (0.0%)
Adjuvant Therapien, n (%)	1 (2.0%)
Indikation zur 1L Therapie	
Palliative 1L	48 (96.0%
1L Therapie nach Metastasen-OP	2 (4.0%)
Nachfolgetherapien als 2L und höher, n (%)	
ja	20 (40.0%)
nein	30 (60.0%)
Status der 1L Therapie zum Zeitpunkt der Dokumentation, n (%)	
1L abgeschlossen	38 (76.0%)
1L noch laufend	12 (24.0%)

Tabelle 3: Dauer der aktiven 1L Therapie[1]

Therapieregime	Patientenzahl	Minimum (in Monaten)	Maximum (in Monaten)	Mittelwert (in Monaten)	Median (in Monaten)
ICI + TKI	21	0,7	26,7	11,0	7,6
ICI + ICI	10	0,7	29,3	7,2	2,9
TKI allein	15	1,0	25,5	7,7	3,2
ICI allein	4	1,4	3,5	2,4	2,4
Gesamtpopulation	**50**	**0,7**	**29,3**	**9,1**	**4,4**
Pembrolizumab + Axitinib	18	0,7	26,7	12,1	9,2
Nivolumab + Ipilimumab (incl. maintenance)	10	0,7	29,3	7,2	2,9
Sunitinib	6	1,1	4,4	2,2	1,6
Tivozanib	3	1,6	25,5	13,6	19,5
Avelumab + Axitinib	3	2,7	5,4	3,7	3,7
Cabozantinib	3	1,9	5,8	3,8	3,8
Pazopanib	2	2,5	9,1	5,8	5,8
Nivolumab	2	1,4	3,5	1,8	1,8
Pembrolizumab	2	1,6	3,1	2,1	2,1
Axitinib	1	5,3	5,3	5,3	5,3

[1] Dauer der Therapie ist definiert als Zeitraum von erster Therapiegabe bis zum Ende der Therapie oder Datum letzter Kontakt (bei Dauertherapien)

Tabelle 4: Gründe für Ende der 1L Therapie

	Gesamtpopulation		Gruppe A: ICI + TKI		Gruppe B: ICI + ICI		Gruppe C: TKI allein		Gruppe D: ICI allein	
Gründe für Ende der 1L	Pat.zahl	Anteil in %	Pat.zahl	Anteil in %	Pat.zahl	Anteil in %	Pat.zahl	Anteil in %	Pat.zahl	Anteil in %
Verschlechterung Allgemeinzustand	4	8,0%	1	4,8%	0	0,0%	1	6,7%	2	50,0%
Entscheidung Therapeut	5	10,0%	2	9,5%	2	20,0%	1	6,7%	0	0,0%
Patientenwunsch	3	6,0%	2	9,5%	0	0,0%	1	6,7%	0	0,0%
Tod	7	14,0%	1	4,8%	3	30,0%	2	13,3%	1	25,0%
Toxizität	3	6,0%	1	4,8%	1	10,0%	1	6,7%	0	0,0%
Tumorprogress	13	26,0%	5	23,8%	2	20,0%	5	33,3%	1	25,0%
unbekannt	3	6,0%	2	9,5%	0	0,0%	1	6,7%	0	0,0%
Therapie noch laufen	12	24,0%	7	33,3%	2	20,0%	3	20,0%	0	0,0%
Gesamt	**50**	**100,0%**	**21**	**100,0%**	**10**	**100,0%**	**15**	**100,0%**	**4**	**100,0%**

Tabelle 5: Überleben und bestes Ansprechen auf 1L Therapie

	Gesamtpopulation	Gruppe A: ICI + TKI	Gruppe B: ICI + ICI	Gruppe C: TKI allein	Gruppe D: ICI allein
Geschätztes Überleben					
Real-world progressionsfreies Überleben (rwPFS)					
Anteil nach 6 Monaten, %	48,0%				
Rate nach 9 Monaten, %	36,0%				
Rate nach 12 Monaten, %	36,0%				
Rate nach 18 Monaten, %	26,0%				
Median, Monate*	3,9	9,1	2,7	3,2	1,6
Real-world Gesamtüberleben (rwOS)					
Rate nach 12 Monaten, %	70,0%				
Rate nach 18 Monaten, %	44,0%				
Median, Monate**	13,2				
Beste Ansprechen auf 1L (Einschätzung durch Arzt)					
Alle Patienten, n (%)	**50 (100,0%)**	**21 (100,0%)**	**10 (100,0%)**	**15 (100,0%)**	**4 (100,0%)**
Kompletites Ansprechen (CR), n (%)	4 (8,0%)	4 (19,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Partielles Ansprechen (PR), n (%)	21 (42,0%)	8 (38,1%)	3 (30,0%)	7 (46,7%)	3 (75,0%)
Stabile Erkrankung(SD), n (%)	4 (8,0%)	4 (19,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Progression (PD), n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nicht auswertbar/nicht durchgeführt	21 (42,0%)	5 (23,8%)	7 (70,0%)	8 (53,3%)	1 (25,0%)
Nur auswertbare Patienten, n (%)	**29/50 (58,0%)**	**16/21 (76,2%)**	**3/10 (33,3%)**	**7/15 (46,7%)**	**3/4 (75,0%)**
Kompletites Ansprechen (CR), n (%)	4 (13,8%)	4 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Partielles Ansprechen (PR), n (%)	21 (72,4%)	8 (50,0%)	3 (100,0%)	7 (100,0%)	3 (100,0%)
Stabile Erkrankung(SD), n (%)	4 (13,8%)	4 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Progression (PD), n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Objektive Ansprechrate (ORR = CR+PR), n (%)	**25 (86,2%)**	**12 (75,0%)**	**3 (100,0%)**	**7 (100,0%)**	**3 (100,0%)**
Tumorkontrollrate (DCR = CR+PR+SD), n (%)	**29 (100,0%)**	**16 (100,0%)**	**3 (100,0%)**	**7 (100,0%)**	**3 (100,0%)**

EINSCHRÄNKUNGEN DURCH STUDIENDESIGN

- Bei dieser retrospektiven Studie war die Datenverfügbarkeit auf die Daten beschränkt, die im Rahmen der klinischen Routineversorgung in den Krankenakten der Patienten erfasst wurden.
- Obwohl Maßnahmen ergriffen wurden, um sicherzustellen, dass vollständige und genaue Informationen aus den Krankenakten gewonnen wurden, können wir das Potenzial für Informationsverzerrungen bei fehlenden Daten nicht vollständig ausschließen.
- Aufgrund der kleinen Stichprobengrößen in den Kohorten liegt der Schwerpunkt dieser Zwischenanalyse auf der Beschreibung der Ergebnisse der verschiedenen Gruppen. Aussagekräftigere Ergebnisse werden nach der endgültigen Rekrutierung von etwa 100 Patienten im Jahr 2024 vorgelegt.
- Die Ergebnisse von rwPFS und rwOS müssen aufgrund der Verzerrung durch die unsterbliche Zeit während des Einschlusszeitraums mit Vorsicht interpretiert werden. Aufgrund der geringen Anzahl von OS-Ereignissen ist der Median des rwOS unreif und wird vom Beginn der 1L bis zum Tod oder dem letzten Kontakt berechnet.