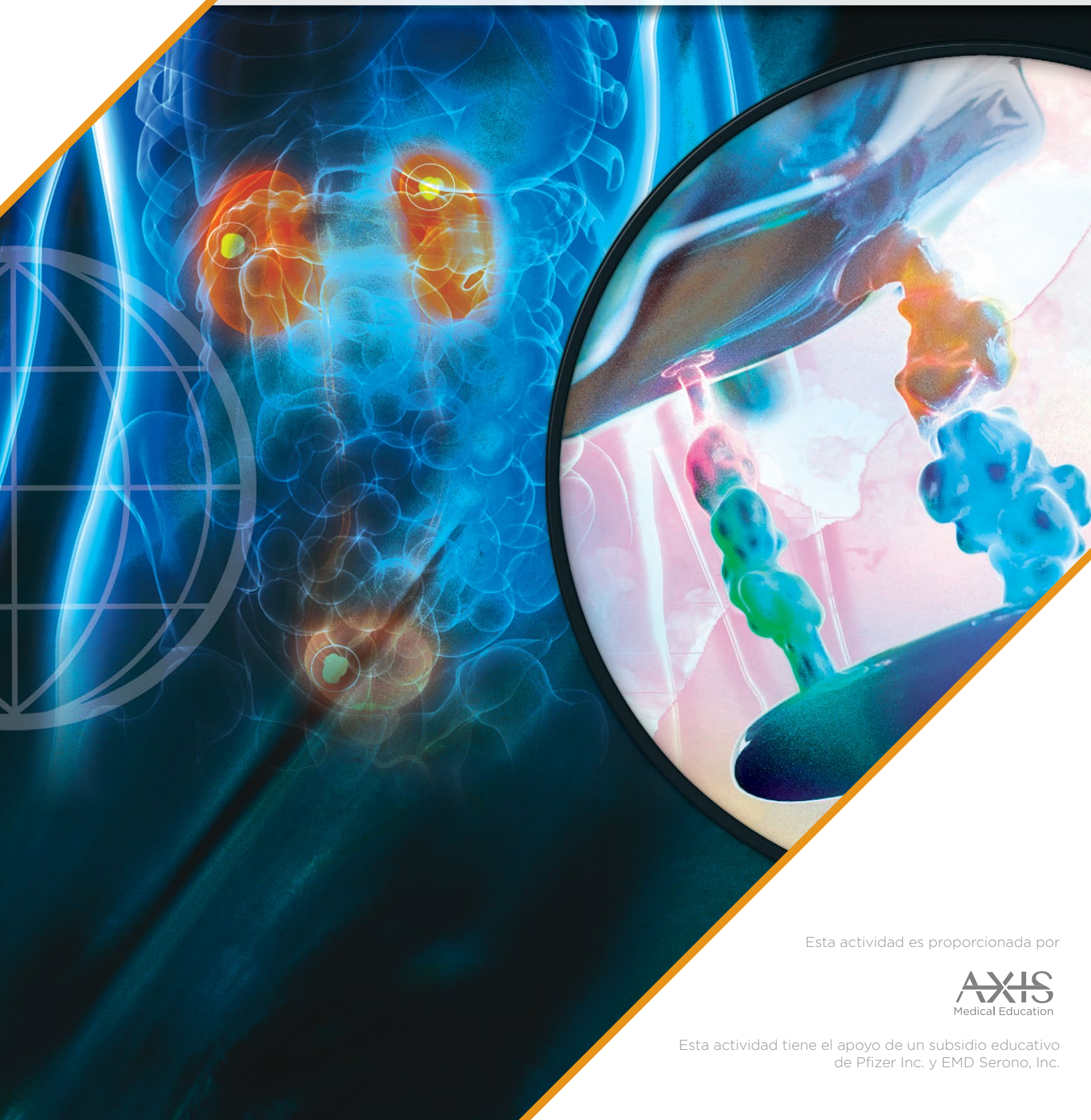


Principios y estrategias de práctica para la inmunoterapia en neoplasias malignas genitourinarias

La transcripción ha sido editada por estilo y claridad e incluye todas las diapositivas de la presentación.



Esta actividad es proporcionada por

AXIS
Medical Education

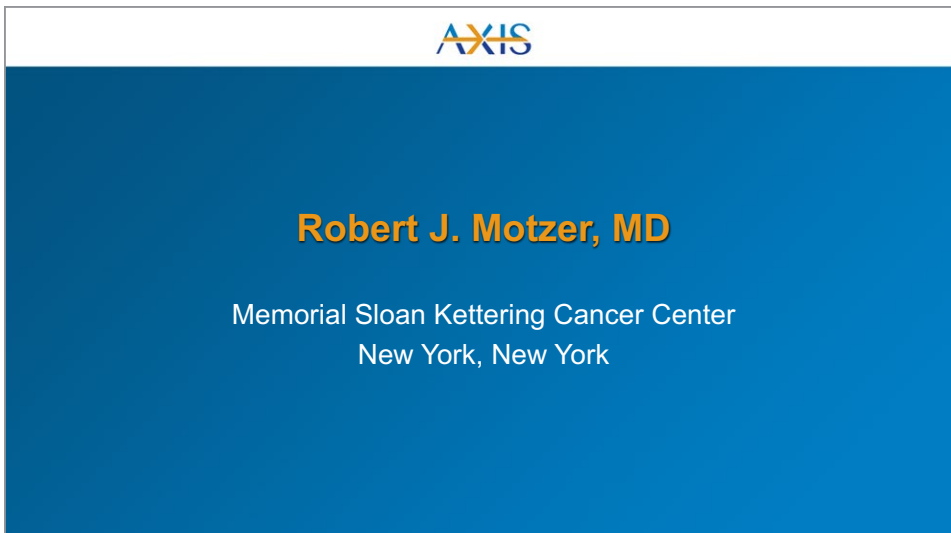
Esta actividad tiene el apoyo de un subsidio educativo de Pfizer Inc. y EMD Serono, Inc.

Principios y estrategias de práctica para la inmunoterapia en neoplasias malignas genitourinarias

Robert J. Motzer, MD y Yohann Loriot, MD, PhD



- ▶ **Robert J. Motzer, MD** Hola, y bienvenidos a la actividad educativa titulada *“Principios y estrategias de práctica para la inmunoterapia en neoplasias malignas genitourinarias”*.



- ▶ Soy el Dr. Robert Motzer, jefe de la cátedra de Oncología Clínica de la fundación Jack and Dorothy Byrne y jefe del área de Cáncer de Riñón en el Departamento de Medicina del Memorial Sloan Kettering Cancer Center.



DISCLAIMER

Participants have an implied responsibility to use the newly acquired information to enhance patient outcomes and their own professional development. The information presented in this activity is not meant to serve as a guideline for patient management. Any procedures, medications, or other courses of diagnosis or treatment discussed or suggested in this activity should not be used by clinicians without evaluation of their patients' conditions and possible contraindications or dangers in use, review of any applicable manufacturer's product information, and comparison with recommendations of other authorities.

DISCLOSURE OF UNLABELED USE

This activity may contain discussion of published and/or investigational uses of agents that are not indicated by the FDA. The planners of this activity do not recommend the use of any agent outside of the labeled indications.

The opinions expressed in the activity are those of the faculty and do not necessarily represent the views of the planners. Please refer to the official prescribing information for each product for discussion of approved indications, contraindications, and warnings.

- Esto es un descargo de responsabilidad y divulgación que manifiesta que podemos debatir el uso no indicado de agentes aprobados o agentes que están en desarrollo.

Disclosure of Conflicts of Interest Robert J. Motzer, MD

Commercial Interests	Nature of Relationship
Pfizer	Consulting, Clinical Trial Support-MSK
Eisai	Consulting, Clinical Trial Support-MSK
Genentech/Roche	Consulting, Clinical Trial Support-MSK
Merck	Consulting
Incyte	Consulting
Bristol Myers Squibb	Clinical Trial Support-MSK
Exelixis	Consulting, Clinical Trial Support-MSK



- Aquí está el reporte de mi información financiera.

Learning Objectives

Upon completion of this activity, participants should be better able to:

- Assess evidence supporting the use of immune checkpoint inhibitors for the first-line treatment of advanced or metastatic urothelial carcinoma and renal cell carcinoma
- Analyze the role of first-line maintenance treatment with immune checkpoint inhibitors in metastatic urothelial carcinoma
- Compare survival data for sequential immunotherapy and standard of care chemotherapy in the first-line treatment of metastatic urothelial carcinoma
- Develop evidence-based treatment sequencing strategies with immune checkpoint inhibitors for the first-line and subsequent treatment of advanced or metastatic urothelial carcinoma and renal cell carcinoma

AXIS
Medical Education

- Y estos son los objetivos de aprendizaje para esta actividad.

AXIS

Update on First-Line Treatment for Metastatic RCC and Novel Targets

- Este programa abordará el carcinoma de células renales. Y la prioridad es mostrar la actualización del tratamiento de primera línea para el RCC metastásico, así como algunos de los nuevos objetivos y estrategias.

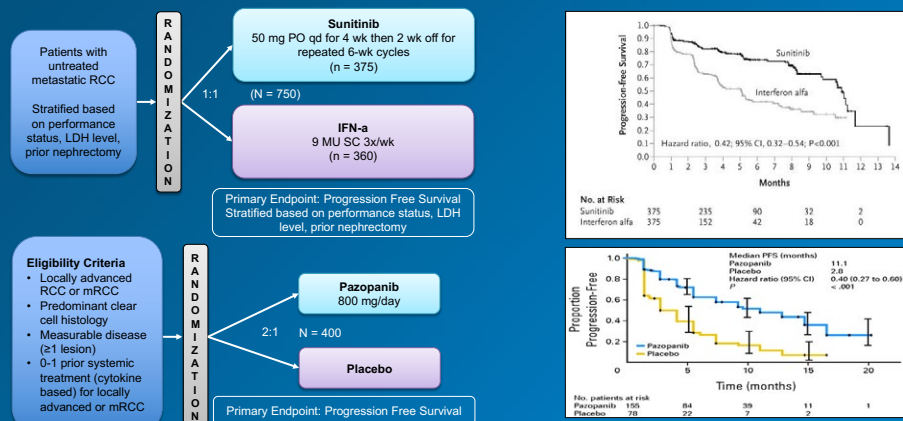
Topics for Discussion

- Rationale for immunotherapy combination approaches in RCC
- Current first-line treatment options: supporting evidence and guideline recommendations
 - Nivolumab + ipilimumab: CheckMate 214
 - Pembrolizumab + axitinib: KEYNOTE-426
 - Avelumab + axitinib: JAVELIN Renal 101
 - The role of PD-L1 expression
 - Emerging evidence - nivolumab + cabozantinib: CheckMate-9ER
- Practical application case: how do these immunotherapy combinations fit among other targeted therapy options in the first line?

AXIS
Medical Education

► Los temas de debate incluyen la justificación de los enfoques de combinación de inmunoterapia en el RCC; las opciones actuales de tratamiento de primera línea; las pruebas de apoyo y las recomendaciones de guías, incluyendo nivolumab más ipilimumab, pembrolizumab más axitinib, avelumab más axitinib; y algunas de las pruebas emergentes de nivolumab más cabozantinib. También habrá un caso de aplicación práctica.

Sunitinib and Pazopanib Are Standards in First-Line RCC



IFN, interferon; LDA, lactate dehydrogenase; mRCC, metastatic renal cell carcinoma; PFS, progression-free survival; PO, orally; RCC, renal cell carcinoma. Adapted from Motzer et al., *N Engl J Med*, 2007;356:115-124; Sternberg et al., *J Clin Oncol*, 2010;28:1061-1068.

AXIS
Medical Education

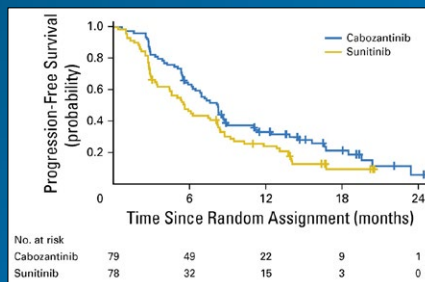
► Históricamente, el RCC ha sido uno de los cánceres más difíciles de tratar, especialmente en la era de la quimioterapia. El verdadero avance en esta enfermedad se dio en una mejor comprensión de la biología subyacente con la importancia del gen VHL en la patogénesis para un carcinoma de células claras del riñón. Como resultado de eso, se desarrollaron terapias de medicamentos dirigidos que eran antagonistas del receptor de VEGF. Y como resultado

de estos agentes dirigidos, el tratamiento realmente se transformó.

Nos referimos a ella como la era de la terapia dirigida en el RCC. Y dos de los líderes que dominaron el tratamiento de primera línea fueron el sunitinib y el pazopanib. Con su inicio alrededor de 2006 y hasta hace poco, el pilar de la terapia de primera línea era uno de estos dos medicamentos dirigidos: sunitinib o pazopanib.

Había otros agentes selectivos que también se evaluaron al principio en pacientes tratados previamente y luego algunos en la terapia de primera línea. Y así, hay una multitud de agentes específicos que han sido aprobados para el tratamiento del cáncer de riñón. Y en su mayor parte, nuestras estrategias de manejo han sido la secuenciación de estos medicamentos.

CABOSUN: PFS for Cabozantinib vs Sunitinib in First-Line Treatment of Intermediate-/Poor-Risk Patients



Arm	PFS Events	Median PFS (95% CI), mo	HR (95% CI)*
Cabozantinib	123	8.2 (6.2-8.8)	0.66 (0.46-0.95) P (one-sided) = .012
Sunitinib		5.6 (3.4-8.1)	

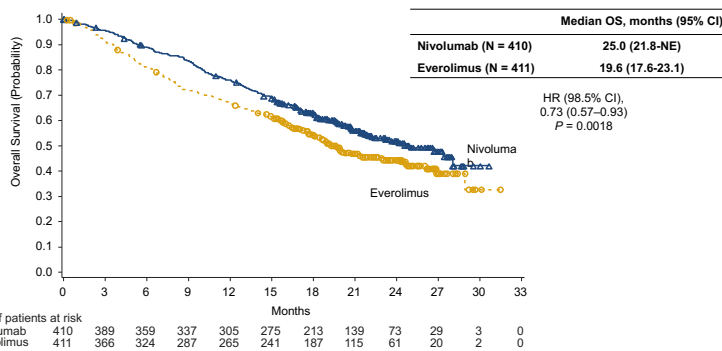
PFS, progression-free survival.
Choueiri et al. *J Clin Oncol*. 2017;35:591-597.

AXIS
Medical Education

► Varios de ellos se examinaron en la terapia de primera línea también. Y el cabozantinib es uno de ellos. Se aprobó sobre la base de un gran ensayo de fase 3 llamado METEOR en comparación con el everolimus.

Pero la eficacia parecía prometedora, y se comparó con el sunitinib en este ensayo aleatorio de primera línea de fase 2 que mostró una eficacia superior y un perfil de toxicidad similar.

Checkmate 025: Nivolumab vs Everolimus as Second- or Third-Line Therapy



NE, not estimable; OS, overall survival.
Motzer et al. *N Engl J Med*. 2015;373:1803-1813.

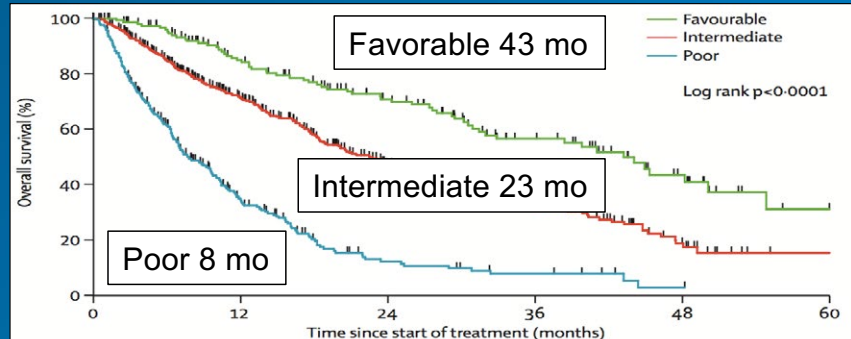
AXIS
Medical Education

► Sin embargo, la situación realmente cambió con el advenimiento y estudio de las inmunoterapias dirigidas o los inhibidores de la PD-1. El primero de estos agentes que se estudió y se puso a disposición del tratamiento estándar del carcinoma de células renales fue el nivolumab.

En el ensayo CheckMate 025, el nivolumab se comparó con el everolimus y mostró una mayor tasa de respuesta, una mejor supervivencia general, así como un mejor perfil de toxicidad y calidad de vida. Y esto realmente marcó el comienzo de la era de la inmunoterapia para el tratamiento del carcinoma de células renales.

Risk Stratification for First-Line Therapy in mRCC: IMDC Criteria

IMDC Criteria Risk Factors	
KPS	<80%
Time from diagnosis	<12 mo
Hemoglobin	<LLN
Neutrophil count	>ULN
Platelet count	>ULN
Corrected serum calcium	>ULN
Risk Group by No. of Risk Factors	
Favorable	0
Intermediate	1-2
Poor	3-6



>500 patients with mRCC treated with VEGF-targeted therapy:

- Sunitinib (61%)
- Sorafenib (31%)
- Bevacizumab (8%)

IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; LLN, lower limit of normal; mRCC, metastatic renal cell carcinoma; ULN, upper limit of normal; VEGF, vascular endothelial growth factor. Heng et al. *J Clin Oncol*. 2009;27:5794-5799; Heng et al. *Lancet Oncol*. 2013;14:141-148.

AXIS
Medical Education

► Al elegir los tratamientos de primera línea para el RCC, es importante entender los grupos de estratificación de riesgo que se han desarrollado para esta enfermedad. El inicial que se desarrolló se llamó el grupo de riesgo MSKCC, e identificó y estratificó a los pacientes en riesgo favorable, intermedio y bajo a base de cinco factores diferentes.

Esto se modificó después de que estos factores y varios

otros se desarrollaron y se ejecutaron en pacientes que se trataron con una terapia dirigida. Y así, el más moderno es el IMDC, que se muestra aquí. Hay seis factores de riesgo diferentes para una corta supervivencia. Los pacientes se agrupan en estas tres categorías: favorable, intermedio y bajo, según el número de grupos de riesgo.

Se puede ver a la derecha, que la supervivencia general

realmente se separa con respecto a estos tres grupos de riesgo diferentes. Es importante porque estas agrupaciones se han utilizado en la estratificación de los ensayos clínicos y también se utilizan ahora en la elección de las terapias para los pacientes con carcinoma de células claras en el tratamiento de primera línea.

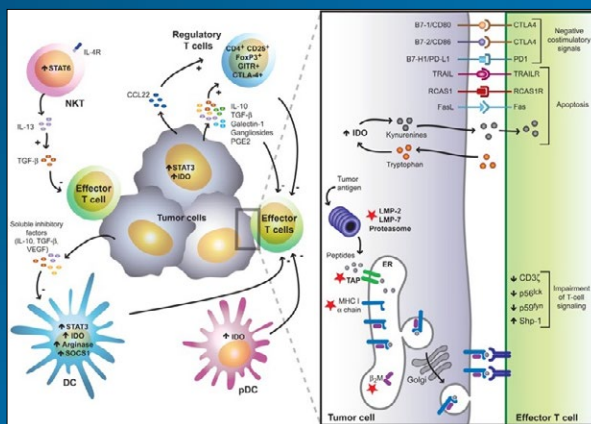
Immunotherapy Combinations For First-Line Clear-Cell RCC

Nivolumab Plus Ipilimumab
Axitinib Plus Pembrolizumab
Axitinib Plus Avelumab

► En los últimos dos años, ha habido tres combinaciones diferentes de inmunoterapia que se estudiaron en grandes ensayos de fase 3 en el carcinoma de células claras. Recibieron la aprobación de las autoridades y ahora constituyen nuestro principal armamento para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células claras.

El nivolumab más ipilimumab son dos terapias de inhibidores de puntos de control; por lo que se suele denominar terapia IO combinada. El axitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa que se desarrolló en la terapia de segunda línea y se combina con un inhibidor de la PD-1, el pembrolizumab. Y el tercer estudio, axitinib se combina con avelumab, que es un inhibidor de la PD-L1.

Immune Recognition



FDA Approval Summary

Drug(s) and Target	FDA Approval Date	Trial	Indication
Nivolumab (PD-1)	November 2015	CheckMate 025	Advanced RCC in patients who have received prior anti-angiogenic therapy
Nivolumab (PD-1) + Ipilimumab (CTLA-4)	April 2018	CheckMate 214	Intermediate or poor risk, previously untreated advanced RCC
Pembrolizumab (PD-1) + Axitinib (VEGFR-TKI)	April 2019	KEYNOTE-426	First-line treatment of patients with advanced RCC
Avelumab (PD-L1) + Axitinib (VEGFR-TKI)	May 2019	JAVELIN Renal 101	First-line treatment of patients with advanced RCC

CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; RCC, renal cell carcinoma; TKI, tyrosine kinase inhibitor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.
FDA News Release, 2015, 2018, 2019.

AXIS
Medical Education

- Nivolumab fue el primero en ser aprobado, y está aprobado para pacientes que han recibido terapia antiangiogénica previa como monoterapia.

El nivolumab más ipilimumab se aprobó en abril de 2018

sobre la base del ensayo CheckMate 214, y se aprobó principalmente para pacientes de riesgo intermedio y bajo que no habían sido tratados anteriormente.

El pembrolizumab más axitinib fue seguido de

la KEYNOTE-426 y está aprobado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado, como el avelumab más axitinib según el ensayo JAVELIN Renal 101.

First-Line Combination Therapy Trials

Variable	Nivolumab + Ipilimumab CheckMate 214 ¹ N = 1,096	Pembrolizumab + Axitinib KEYNOTE 426 ² N = 861	Avelumab + Axitinib JAVELIN Renal 101 ³ N = 886
IMDC Risk Group			
Favorable	23%	31%	21%
Intermediate	61%	56%	62%
Poor	17%	13%	16%
PD-L1 Expression ≥1%	24% (Dako PD-L1 28-8; Tumor)	60% (Agilent Tech PD-L1 22C3; CPS)	63% (Ventana PD-L1 SP263; Immune)
Primary Endpoint	ORR, PFS, OS in Int/Poor (IRC)	OS, PFS (IRC)	OS, PFS in PD-L1+ (IRC)

CPS, combined positive score; IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; Int, intermediate; IRC, independent review committee; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progression-free survival.

1. Motzer et al. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290; 2. Rini et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1116-1127; 3. Motzer et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1103-1115.

AXIS
Medical Education

- ▶ Veamos estos tres ensayos de fase 3 que han cambiado la forma de tratar el RCC. Esta diapositiva resume algunos de los detalles de los ensayos: los ensayos de fase 3 de CheckMate-214, KEYNOTE-426 y JAVELIN Renal 101.

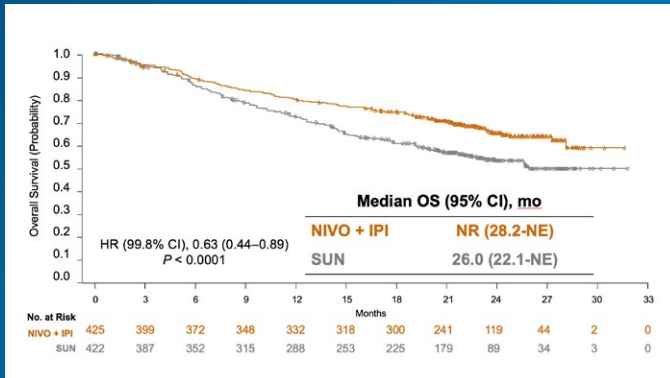
Se puede ver que todos estos son ensayos grandes, con más de 800 pacientes. Incluyeron pacientes de los tres grupos de riesgo diferentes, aunque el CheckMate-214 tuvo un

número reducido, ya que el parámetro principal estaba dirigido a estos pacientes. Todos incluyen algunos pacientes con tumores positivos para PD-L1, aunque está claro que la metodología fue diferente para cada uno de estos estudios en la determinación de la positividad de PD-L1.

Los parámetros principales del CheckMate-214 fueron la tasa de respuesta objetiva,

la supervivencia libre de progresión y la general en pacientes de riesgo intermedio y bajo. En KEYNOTE-426, la supervivencia general como la de libre progresión. Y en axitinib más avelumab JAVELIN Renal 101, la SG y la de libre progresión como parámetros coprincipales, específicamente en la población positiva de PD-L1. Los tres ensayos cumplieron con sus parámetros principales.

Checkmate-214: Nivolumab/Ipilimumab vs Sunitinib: Overall Survival in Intermediate/Poor Risk

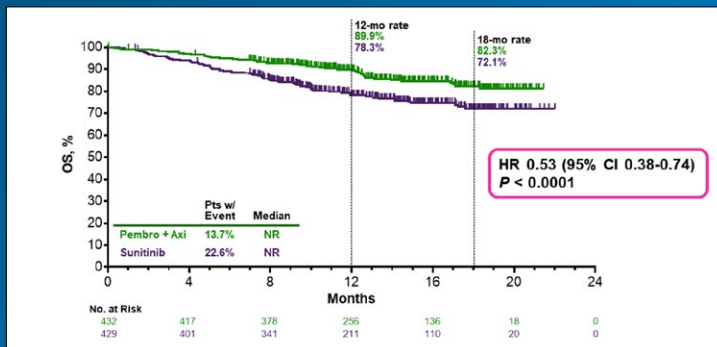


IPI, ipilimumab; OS, overall survival; NE, not estimable; NIVO, nivolumab; SUN, sunitinib.
Escudier et al. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 5):V621-V622; Motzer et al. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290.

AXIS
Medical Education

- Aquí vemos el CheckMate-214, que cumplió con los parámetros principales de la tasa de respuesta objetiva, así como la supervivencia general. El cociente de riesgos fue de 0,63 a favor del nivolumab más ipilimumab con un fuerte beneficio a base de la supervivencia general. La tasa de respuesta también fue más alta.

KEYNOTE 426: Axitinib Plus Pembrolizumab vs Sunitinib: Overall Survival

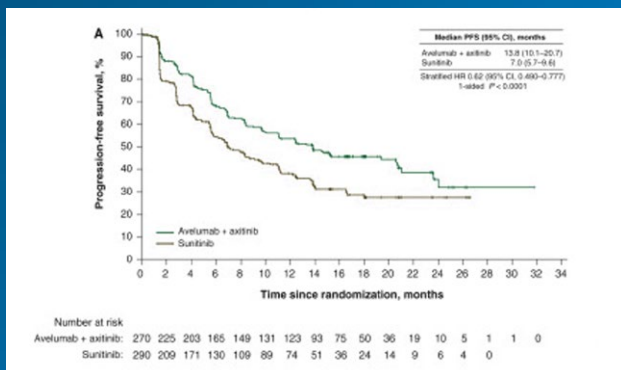


Adapted from Rini et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1116-27.

AXIS
Medical Education

- En KEYNOTE-426, se alcanzaron ambos parámetros principales. La supervivencia libre de progresión mejoró para el pembrolizumab más axitinib y también la supervivencia general que se muestra aquí. Así que tanto KEYNOTE-426 como CheckMate-214 mostraron beneficios en la supervivencia general.

JAVELIN Renal 101: Axitinib + Avelumab vs Sunitinib in the PD-L1+ Group: PFS



PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; PFS, progression-free survival.
Adapted from Motzer et al. *N Engl J Med*. 2019; 380:1103-1115; Choueiri et al. *Ann Oncol*. 2020;31:1030-1039.

AXIS
Medical Education

► En contraste, JAVELIN Renal 101 cumplió con los parámetros al mostrar una mejora en la supervivencia libre de progresión en el grupo positivo de PD-L1, así como en el grupo general. Pero no se mostró ningún beneficio en la supervivencia general. El beneficio de la supervivencia general fue inconcluso en el informe y sigue estudiándose.

First-Line Combination Therapy Trials: ITT

Variable		Nivolumab + Ipilimumab CheckMate 214 ¹ N = 1,096	Pembrolizumab + Axitinib KEYNOTE 426 ² N = 861	Avelumab + Axitinib JAVELIN Renal 101 ^{3,4} N = 886
Median Follow-Up (mo)		25.2	12.8	13.0
ORR		39%	59%	53%
CR		10.2%	5.8%	3.8%
PFS (mo)	Combination Arm	12.4	15.1	13.3
	Sunitinib	12.3	11.1	8.0
	HR	0.98 (99.1% CI 0.79-1.23)	0.69 (95% CI 0.57-0.84)	0.69 (95% CI 0.57-0.83)
OS	HR	0.68 (99.8% CI 0.49-0.95)	0.53 (95% CI 0.38-0.74)	0.80 (95% CI 0.62-1.03)

CR, complete response rate; ITT, intention to treat; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

1. Motzer et al. *N Engl J Med*. 2019;378(14):1277-1290.

2. Rini et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1116-1127.

3. Motzer et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1103-1115.

4. Choueiri et al. *Ann Oncol*. 2020;31:1030-1039.

AXIS
Medical Education

► Aquí hay un resumen de los resultados de alto nivel de estos diferentes ensayos, y lo más destacado es el porcentaje de respuestas totales. Con CheckMate-214, es más del 10 %, lo que es bastante notable y es una métrica que es importante para muchos en términos de respuesta total. Para

KEYNOTE-426, la tasa de respuesta es de casi el 60 %; por lo que se caracteriza por una tasa de respuesta muy alta. Y ambos estudios, como se expone aquí, mostraron beneficios en la supervivencia general.

En el caso de la supervivencia libre de progresión, el parámetro principal no se

cumplió con CheckMate-214, pero sí con KEYNOTE-426.

JAVELIN Renal 101 mostró una alta tasa de respuesta también, un beneficio en la supervivencia libre de progresión, pero se ha distinguido un poco de los otros debido a la falta de beneficios de supervivencia.

Patients With Intermediate-/Poor-Risk mRCC

KEYNOTE 426 ¹	Intermediate/Poor Risk		CheckMate 214 ²	Intermediate/Poor Risk	
	Pembrolizumab + Axitinib (n = 294)	Sunitinib (n = 298)		Nivolumab + Ipilimumab (n = 425)	Sunitinib (n = 422)
ORR*	55.8%	29.5%	ORR*	42%	27%
P	-		P	<.001	
CR	4.8%	0.7%	CR	9%	1%
Median PFS, mo	12.6	8.2	Median PFS, mo	11.6	8.4
HR (95% CI)	0.67 (0.53-0.85)		HR (99.1% CI)	8.2 (0.64-1.05)	
P	-		P	.03	
12-month OS	87%	71%	12-month OS	80%	72%
HR (95% CI)	0.52 (0.37-0.74)		HR (99.8% CI)	0.63 (0.44-0.89)	
P	-		P	<.001	

*Per blinded independent radiology review committee by RECIST version 1.1.

CR, complete response; mRCC, metastatic renal cell carcinoma; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

1. Rini et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1116-1127; 2. Motzer et al. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290.

AXIS
Medical Education

► Se pueden comparar estos dos ensayos, reconociendo las limitaciones en las comparaciones entre estudios, y estas se muestran aquí para los pacientes de riesgo intermedio y bajo. KEYNOTE 426 está a la izquierda, y CheckMate-214 está ahora a la derecha. Pueden ver que las tasas de respuesta son casi las

mismas con el pembrolizumab más axitinib y con el nivolumab más ipilimumab, tal vez un poco más alta con el pembrolizumab más axitinib.

Las respuestas totales parecen ser un poco más altas con nivolumab más ipilimumab. La supervivencia libre de progresión es casi

la misma con ambos en esta población. Y ambos muestran una muy buena mejora en la supervivencia general.

Así que, desde el punto de vista de la eficacia, estos dos coinciden bastante bien en los pacientes de riesgo intermedio y bajo.

Patients With Favorable-Risk mRCC

KEYNOTE 426 ¹	Favorable Risk		CheckMate 214 ²	Favorable Risk	
	Pembrolizumab + Axitinib (n = 138)	Sunitinib (n = 131)		Nivolumab + Ipilimumab (n = 125)	Sunitinib (n = 124)
ORR*	66.7%	49.6%	ORR*	29%	52%
P	-		P	<.001	
CR	-	-	CR	11%	6%
Median PFS, mo	17.7	12.7	Median PFS, mo	15.3	25.1
HR (95% CI)	0.81 (0.53-1.24)		Hazard Ratio (95% CI)	2.18 (1.29-3.68)	
P	-		P	<.001	
12-month OS	95%	94%	12-month OS	94%	96%
HR (95% CI)	0.64 (0.24-1.68)		HR (99.8% CI)	1.45 (0.51-4.12)	
P	-		P	.27	

*Per blinded independent radiology review committee by RECIST version 1.1.

CR, complete response; mRCC, metastatic renal cell carcinoma; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

1. Rini et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1116-1127; 2. Motzer et al. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290.

AXIS
Medical Education

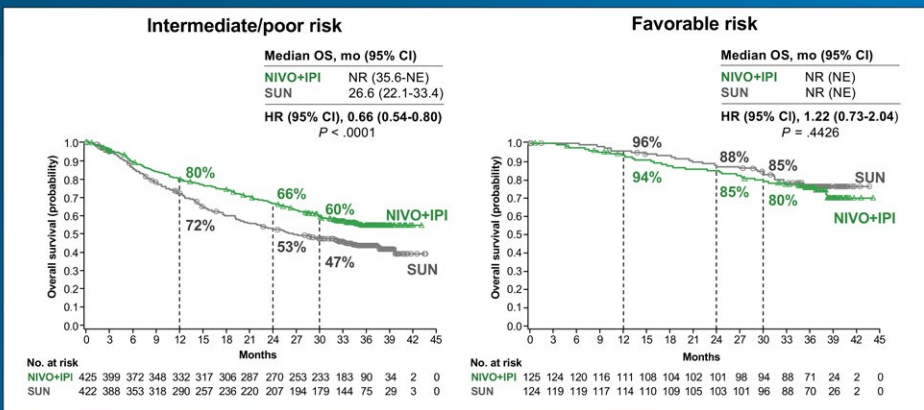
► La diferencia que vimos fue en el grupo de riesgo favorable. En el grupo de riesgo favorable, la tasa de respuesta sigue siendo alta con pembrolizumab más axitinib, más alto que el sunitinib. La supervivencia libre de progresión es más larga, pero la supervivencia, aunque es más larga con pembrolizumab más axitinib, el intervalo de confianza del 95 % se extiende mucho más allá de 1 en comparación con sunitinib.

Con CheckMate-214 se ve un patrón diferente. La tasa de respuesta fue en realidad más alta con sunitinib comparado con nivolumab más ipilimumab. Y la supervivencia libre de progresión fue más larga. También hubo una tendencia temprana hacia una mejora en la supervivencia general con sunitinib en comparación con nivolumab más ipilimumab. Aunque, de nuevo, los intervalos de confianza del 95 % se superponen.

Entonces, para muchos el pembrolizumab más axitinib es la opción de preferencia para los pacientes que tienen tumores de riesgo favorable en comparación con el nivolumab más ipilimumab. Pero veamos también algunos de los seguimientos a largo plazo y la toxicidad.

Veamos los resultados actualizados con CheckMate-214, ya que ese estudio se leyó temprano y hay un seguimiento más largo.

CheckMate 214: Updated OS by IMDC Risk



IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; NE, not estimable; NR, not reported; NIVO+IPI, nivolumab + ipilimumab; OS, overall survival; SUN, sunitinib. Tannir et al. J Clin Oncol. 2019;37(suppl 7S): abstract 547. Motzer et al. Lancet Oncol. 2019;20:1370-1385.

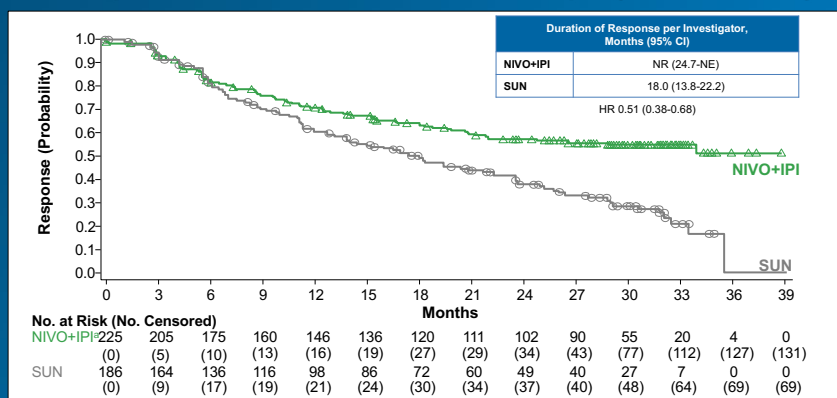
AXIS
Medical Education

► Con los resultados actualizados, se mantiene el beneficio de supervivencia del nivolumab más ipilimumab en los pacientes de riesgo intermedio y bajo. Se ve en el grupo de riesgo favorable que la supervivencia comienza a equilibrarse entre los dos brazos y es muy similar con un seguimiento más largo.

Lo que algunos han destacado es el hecho de que los pacientes de riesgo favorable tienen una supervivencia a largo plazo independientemente del tratamiento que se les ofrezca y que estos pacientes en su mayoría pueden recibir múltiples regímenes de forma secuencial a lo largo del tiempo. Así que, si un programa funciona, los pacientes continúan con eso. Si no, entonces el paciente puede cambiar a un programa alternativo diferente.

En función de estos datos, hay quienes defienden ipilimumab/nivolumab en el grupo de riesgo favorable también, porque la sensación es que si el paciente no responde al ipilimumab/nivolumab puede recibir una terapia secuencial dirigida al VEGF.

CheckMate 214: Duration of Response in the Nivolumab Plus Ipilimumab and Sunitinib Groups (ITT Patients)



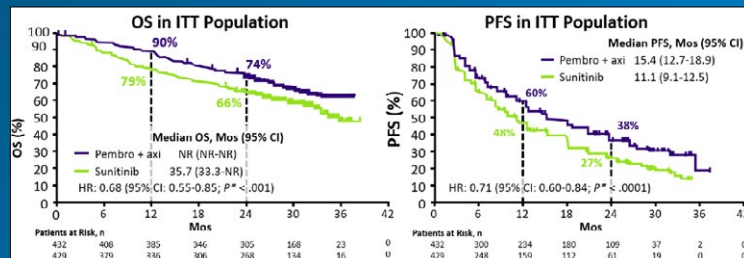
*Characterization of response kinetics could not be calculated for 2 intermediate/poor-risk partial responders to NIVO+IPI due to missing date of partial response. ITT, intention to treat; NE, not estimable; NIVO+IPI, nivolumab + ipilimumab; SUN, sunitinib. Motzer et al. Lancet Oncol 2019;20:1370-1385.

AXIS
Medical Education

► Uno de los aspectos más destacados del nivolumab más ipilimumab que se ha puesto de manifiesto con el seguimiento a largo plazo es que las respuestas a esto pueden ser duraderas. Y así, el beneficio a largo plazo es un sello distintivo del tratamiento con nivolumab más ipilimumab. Aquí se muestra la duración de la respuesta. Y el hecho de que la curva de la derecha comienza a aplanarse significa que los pacientes permanecen en una respuesta duradera con este programa.

KEYNOTE-426: Pembrolizumab + Axitinib in Treatment-Naïve Advanced RCC

Phase 3 study for patients with untreated advanced RCC randomized to pembrolizumab + axitinib vs sunitinib (N = 862; extended follow-up: minimum 23 months)



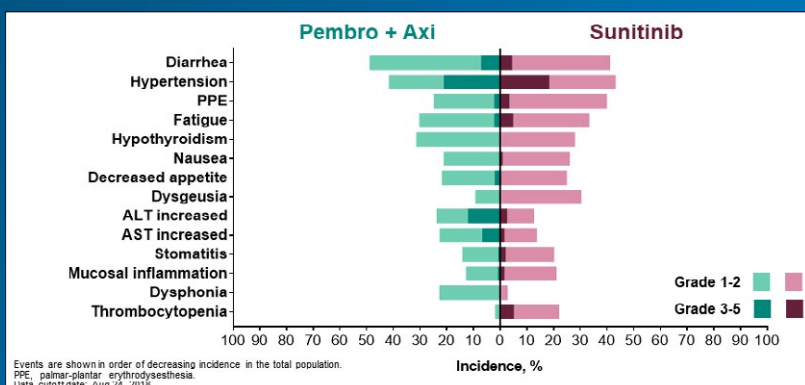
axi, axitinib; ITT, intention to treat; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RCC, renal cell carcinoma. Adapted from Piniak et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):5001.

AXIS
Medical Education

► Con pembrolizumab más axitinib o las combinaciones de inhibidores de la TKI más IO, los ensayos se hicieron más tarde, y, por lo tanto, no tenemos mucho seguimiento, pero empezamos a tener un seguimiento más largo en algunos de estos programas. Aquí se muestra una actualización del estudio KEYNOTE-426. Muestra que el beneficio de supervivencia se mantiene como se ve a la izquierda para el pembrolizumab más axitinib sobre el sunitinib. Y a la derecha, se muestra la supervivencia libre de progresión.

Hay un beneficio en general, pero lo que no hemos visto todavía es esta nivelación de esta cola de la curva que muestra un mantenimiento de la respuesta y el mantenimiento de la supervivencia libre de progresión. Eso es lo que hemos visto a lo largo del tiempo con el nivolumab más el ipilimumab. Y una valoración más profunda, un seguimiento más largo debe ser visto con los tratamientos IO/TKI para ver si podemos obtener el mismo tipo de beneficio a largo plazo.

KEYNOTE-426: Treatment-Related AEs (≥20%)



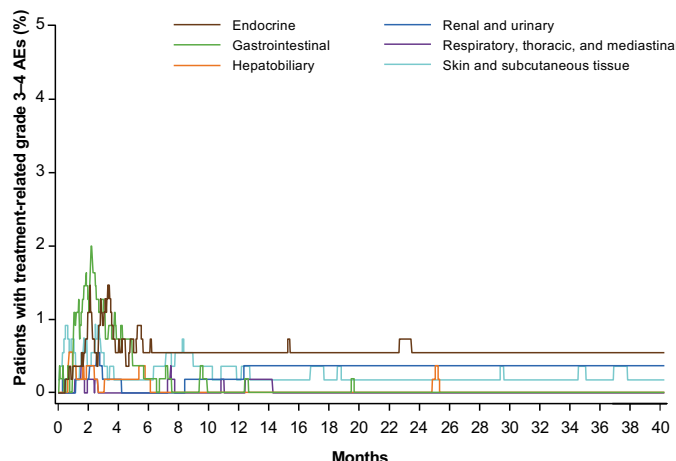
AEs, adverse events; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; Axi, axitinib; Pembro, pembrolizumab. Powles et al. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):543.

AXIS
Medical Education

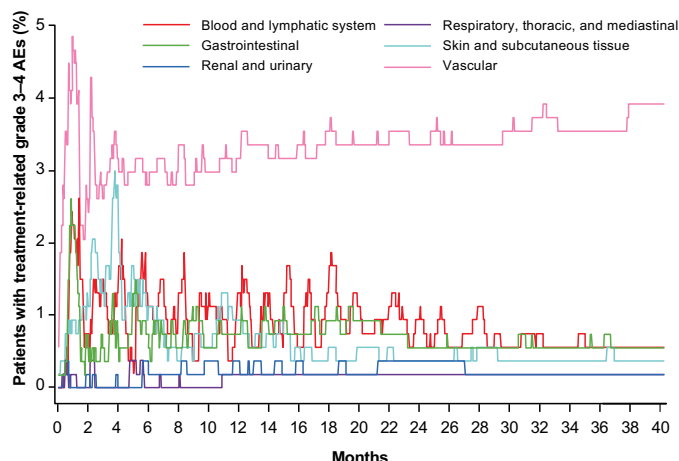
► Al comparar los dos regímenes, los perfiles de toxicidad son bastante diferentes. Esta es una gráfica de tornado que muestra el perfil de toxicidad del pembrolizumab más axitinib comparado con el sunitinib. Y en su mayor parte, el TKI impulsa las toxicidades para esta combinación IO/TKI. Las toxicidades son bastante manejables. Estamos muy acostumbrados a manejar las toxicidades del TKI.

Checkmate 214: Treatment-Related AEs Over Time

NIVO+IPI, N = 547



SUN, N = 535



- In the NIVO+IPI arm, 35% of patients received high-dose glucocorticoids (≥ 40 mg prednisone/day or equivalent) for select treatment-related AE management
- No additional treatment-related deaths occurred

AEs, adverse events; IPI, ipilimumab; NIVO, nivolumab; SUN, sunitinib.
Tannir et al. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl 7S): abstract 547. Motzer et al. *Lancet Oncol*. 2019;20:1370-1385.

AXIS
Medical Education

► Con el nivolumab más ipilimumab, el perfil de toxicidad es bastante diferente. Son esencialmente todos estos efectos secundarios relacionados con la inmunidad los que vemos en las terapias IO que imitan los desórdenes autoinmunes. La mayoría de estos efectos secundarios relacionados con la inmunidad ocurren al principio de la fase de inducción, cuando

el paciente recibe tanto ipilimumab como nivolumab. Entonces, una vez que se pasa, los vemos incluso después de que la terapia pueda ser interrumpida. Pero en la mayor parte, son muy poco comunes.

Sin embargo, pueden ser difíciles de diagnosticar y de manejar con altas dosis de esteroides. A veces algunos de ellos como la colitis requieren

hospitalización. Así que, se puede ver que el perfil de toxicidad es muy diferente entre estas combinaciones de IO/IO mostradas aquí con nivolumab más ipilimumab y combinaciones TKI/IO.

En su mayor parte, la carga de toxicidad es inicial con IO/IO, y con IO/TKI, ocurre más tarde con efectos tóxicos crónicos como la diarrea.

JAVELIN Renal 101: Treatment-Related AEs

Preferred Term	All Treated Patients (N = 873)			
	Avelumab Plus Axitinib (N = 434)		Sunitinib (N = 439)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
	no. (%)			
Patients with events	414 (95.4)	246 (56.7)	423 (96.4)	243 (55.4)
Diarrhea	235 (54.1)	22 (5.1)	196 (44.6)	11 (2.5)
Hypertension	208 (47.9)	106 (24.4)	142 (32.3)	67 (15.3)
Fatigue	156 (35.9)	13 (3.0)	159 (36.2)	16 (3.6)
Palmer-plantar erythrodysesthesia syndrome	144 (33.2)	25 (5.8)	148 (33.7)	19 (4.3)
Dysphonia	116 (26.7)	2 (0.5)	12 (2.7)	0
Nausea	107 (24.7)	3 (0.7)	148 (33.7)	5 (1.1)
Hypothyroidism	105 (24.2)	1 (0.2)	59 (13.4)	1 (0.2)
Stomatitis	96 (22.1)	8 (1.8)	100 (22.8)	4 (0.9)
Decreased appetite	86 (19.8)	7 (1.6)	115 (26.2)	4 (0.9)
Chills	62 (14.3)	1 (0.2)	16 (3.6)	0
Mucosal inflammation	58 (13.4)	5 (1.2)	60 (13.7)	4 (0.9)
Alanine aminotransferase increased	57 (13.1)	21 (4.8)	43 (9.8)	9 (2.1)
Dysgeusia	56 (12.9)	0	141 (32.1)	0
Rash	54 (12.4)	2 (0.5)	42 (9.6)	2 (0.5)
Dyspnea	53 (12.2)	6 (1.4)	24 (5.5)	1 (0.2)
Pruritus	53 (12.2)	0	19 (4.3)	0
Arthralgia	52 (12.0)	1 (0.2)	24 (5.5)	0
Infusion-related reaction	52 (12.0)	7 (1.6)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	49 (11.3)	12 (2.8)	48 (10.9)	6 (1.4)
Weight decreased	49 (11.3)	7 (1.6)	17 (3.9)	1 (0.2)
Vomiting	42 (9.7)	1 (0.2)	68 (15.5)	7 (1.6)
Asthenia	41 (9.4)	5 (1.2)	54 (12.3)	8 (1.8)
Dyspepsia	24 (5.5)	0	74 (16.9)	0
Thrombocytopenia	12 (2.8)	1 (0.2)	78 (17.8)	24 (5.5)
Anemia	9 (2.1)	1 (0.2)	73 (16.6)	22 (5.0)
Neutropenia	6 (1.4)	1 (0.2)	79 (18.0)	34 (7.7)

Adapted from Motzer et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1103-1115.

AXIS
Medical Education

► JAVELIN Renal 101 también destacó las toxicidades de avelumab más axitinib en comparación con sunitinib. Se puede ver aquí también, similar a axitinib más pembrolizumab, los efectos tóxicos comunes son la diarrea, la hipertensión, la toxicidad cutánea, la disfonía y la estomatitis. Todas ellas están relacionadas principalmente con el TKI axitinib.

Parece que también hay una mejora en los efectos tóxicos relacionadas con TKI cuando se combinan con terapia IO. Sin embargo, estas combinaciones generalmente se toleran bien en el mantenimiento y las supera en gran medida el beneficio terapéutico de estos programas.

NCCN® Guidelines for Systemic First-Line Therapy for Relapsed or Stage IV Clear Cell RCC

Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful Under Certain Circumstances
Favorable	Axitinib + pembrolizumab	Ipilimumab + nivolumab	Active surveillance
	Pazopanib	Axitinib + avelumab	Axitinib (category 2B)
	Sunitinib	Cabozantinib (category 2B)	High-dose IL-2
Poor/Intermediate	Ipilimumab + nivolumab (category 1)	Pazopanib	Axitinib (category 2B)
	Axitinib + pembrolizumab (category 1)	Sunitinib	High-dose IL-2
	Cabozantinib	Axitinib + avelumab	Temsirolimus

NCCN Guidelines® Kidney Cancer, Version 1.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.

AXIS
Medical Education

► La NCCN establece pautas para el tratamiento del cáncer de riñón. Estas son algunas de las más recientes para la terapia de primera línea. Están separadas por riesgo. Para las de riesgo favorable, los regímenes preferidos son axitinib más pembrolizumab. El pazopanib y el sunitinib siguen figurando como regímenes preferidos según el nivel de evidencia por el cual estos medicamentos se aprobaron,

pero en su mayor parte para los pacientes con tumores de riesgo intermedio y bajo en particular y muchos con riesgo favorable como se muestra aquí, recomendamos terapia IO en combinación con un TKI.

Otras opciones, sin embargo, son el ipilimumab más el nivolumab basado en el beneficio de la calidad de vida con este régimen, en función del beneficio a largo plazo, basado en el hecho de que los

pacientes de riesgo favorable pueden generalmente recibir regímenes múltiples.

En los grupos de riesgo bajo e intermedio, se puede ver que hay dos contendientes principales para los regímenes preferidos, el ipilimumab más nivolumab y el axitinib más pembrolizumab. Ambos tienen sus beneficios relativos y sus desventajas relativas comparados entre sí.

CheckMate 9ER: Study Design

N = 651

Key inclusion criteria^{1,2}

- Previously untreated advanced or metastatic RCC
- Clear cell component
- Any IMDC risk group

Stratification factors:

- IMDC risk score
- Tumor PD-L1 expression^a
- Geographic region

R
1:1

**NIVO 240 mg IV Q2W
+ CABO 40 mg PO QD**

**SUN 50 mg PO QD,
cycle of 4 weeks on/
2 weeks off**

*Treat until RECIST v1.1–
defined progression or
unacceptable toxicity^b*

Median study follow-up, 18.1 months (range, 10.6–30.6 months)

Primary endpoint: PFS

Secondary endpoints: OS, ORR, and safety

^aDefined as the percent of positive tumor cell membrane staining in a minimum of 100 evaluable tumor cells per validated Dako PD-L1 immunohistochemistry 28-8 pharmDx assay.

^bNIVO dosing may not exceed a total of 2 years (from cycle 1); CABO and SUN treatment may continue beyond 2 years in the absence of progression or unacceptable toxicity.

Patients may be treated beyond progression.

IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IV, intravenously; ORR, objective response rate; PD-L1, programmed death ligand 1; PFS, progression-free survival; PO, orally; Q2W, every 2 weeks; QD, once daily; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

1. Clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03141177. Accessed June 8, 2020; 2. Choueiri et al. *J Clin Oncol*. 2018;36:TPS4598.

AXIS
Medical Education

► Con respecto a los datos más recientes, CheckMate-9ER fue un ensayo aleatorio de fase 3 que se leyó recientemente. Fue presentado en el congreso anual de la ESMO en 2020. Este fue un gran ensayo de fase 3 que también examinó los tumores de células claras que no habían sido tratados previamente y comparó la combinación IO/TKI de

nivolumab más cabozantinib en comparación con sunitinib.

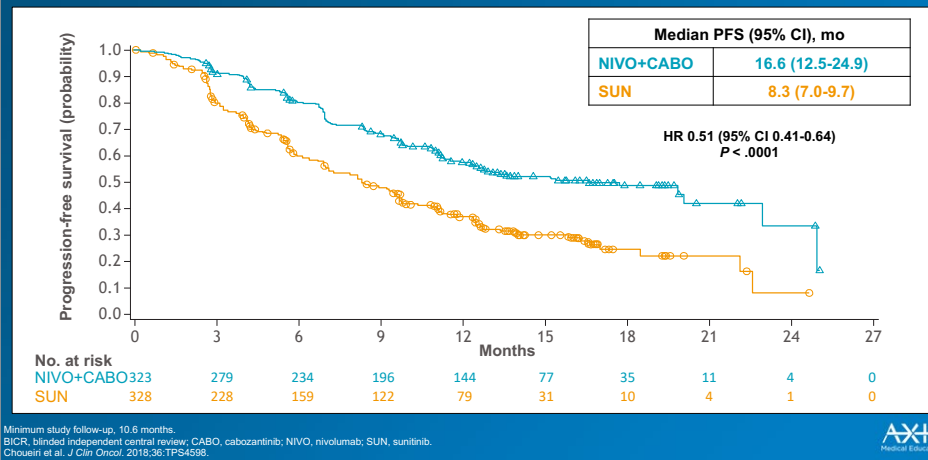
En ciertos aspectos, esto imita tanto el ensayo JAVELIN 101 como el KEYNOTE-426 al comparar una combinación IO/TKI con el sunitinib.

El parámetro principal fue la supervivencia libre de progresión; la respuesta general y la seguridad

fueron los parámetros secundarios clave.

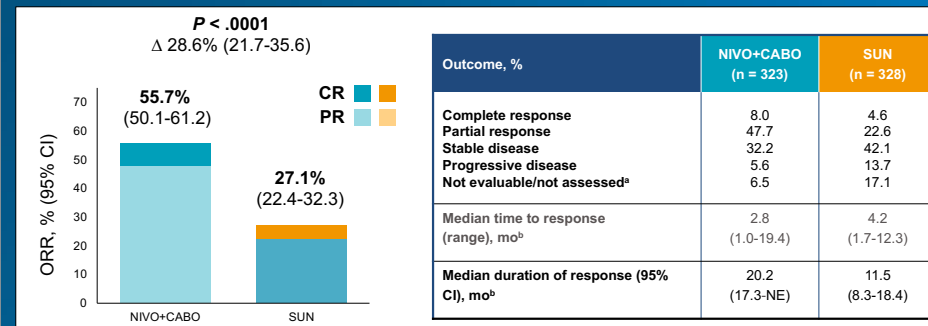
Se puede ver en el régimen que el cabozantinib se da en una dosis menor que la aprobada en la monoterapia. En la monoterapia, el cabozantinib se administra a 60 mg, mientras que aquí se dio una dosis menor que 40 mg.

CheckMate 9ER: Progression-free Survival per BICR



► Este ensayo cumplió con su parámetro principal y mostró una mejora en la supervivencia libre de progresión en comparación con sunitinib. La mediana es realmente notable a los 16,6 meses para el nivolumab más el cabozantinib. Y la proporción de riesgo fue estadísticamente significativa y muy sólida en favor de esta combinación.

CheckMate 9ER: Objective Response and Best Overall Response per BICR

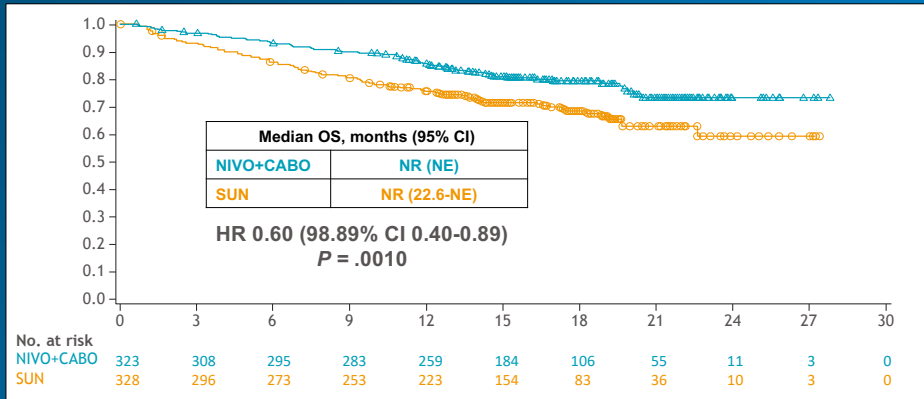


- ORR favored NIVO+CABO over SUN across subgroups including by IMDC risk status, tumor PD-L1 expression (≥1% vs <1%), and bone metastases

BICR-assessed ORR and BOR by RECIST v1.1.
^aIncludes patients who were never treated, those who discontinued/died before disease assessment, those without measurable disease at baseline per BICR, or other reason not reported/specified.
^bMedian time to and duration of response were calculated for patients who had a complete or partial response (n = 180 with NIVO+CABO, n = 89 patients with SUN).
BICR, blinded independent central review; CABO, cabozantinib; CR, complete response; NE, not evaluable; NIVO, nivolumab; ORR, objective response rate; PR, partial response; SUN, sunitinib.
Choueiri et al. J Clin Oncol. 2018;36:TPS4598.

► La tasa de respuesta fue el doble con el cabozantinib más nivolumab comparado con el sunitinib. También se observaron algunas respuestas totales con nivolumab más cabozantinib con una tasa de CR de aproximadamente del 8 %. Estos datos son nuevos y justifican un seguimiento más largo para evaluar mejor la duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión, pero, ciertamente, la duración media de la respuesta de 20 meses aquí es realmente bastante alentadora.

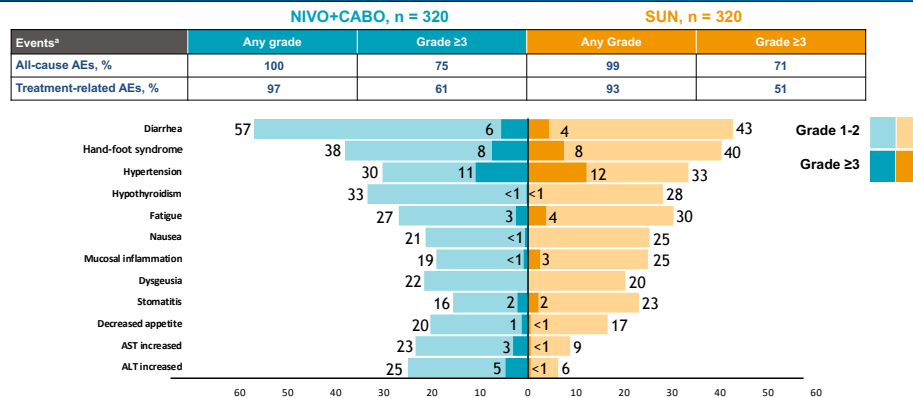
CheckMate 9ER: Nivolumab Plus Cabozantinib vs Sunitinib Overall survival



- Lo más notable es que este ensayo también cumplió con el parámetro secundario de la supervivencia general, como se muestra aquí, con un beneficio del nivolumab más el cabozantinib sobre el sunitinib y un cociente de riesgo de 0,60.

CheckMate 9ER: Safety Summary

Treatment-related AEs occurring in ≥20% of treated patients, %^b



- Este gráfico de tornado muestra el resumen de seguridad. En general, esta combinación parece tolerarse relativamente bien con un perfil de toxicidad similar al que hemos visto con las otras combinaciones TKI/IO. Nótese que en este estudio el cabozantinib se administró a una dosis ligeramente inferior a la dosis completa en la monoterapia.

Comparison of Phase 3 First-Line Trials

Variable	KEYNOTE-426 ¹	CheckMate-9ER ²	CheckMate-214 ³	JAVELIN Renal 101 ^{4,5}
	Pembrolizumab + Axitinib vs Sunitinib (n = 432 vs 429)	Cabozantinib + Nivolumab vs Sunitinib (n = 323 vs 328)	Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib (n = 550 vs 546)	Avelumab + Axitinib vs Sunitinib (n = 442 vs 444)
Primary endpoint(s)	OS and PFS in the ITT population	PFS	Hierarchical: first OS, then ORR, then PFS	PFS and OS in PD-L1-positive tumors
Age, median, y	62 vs 61	62 vs 61	62 vs 62	62 vs 61
IMDC risk category, %				
Favorable	32 vs 31	22.9 vs 22.3	23 vs 23	19 vs 20
Intermediate	55 vs 57	58.5 vs 56.7	61 vs 61	64 vs 66
Poor	13 vs 12	18.6 vs 20.7	17 vs 16	16 vs 13
PD-L1 ≥1, %	60 vs 62	25.1 vs 24.7	23 vs 25	63
Most common sites of mets, %				-
Lung	72 vs 72	73.7 vs 75.9	69 vs 68	
Lymph node	46 vs 46	40.2 vs 39.9	45 vs 49	
Bone	24 vs 24	16.7 vs 15.2	20 vs 22	
Previous nephrectomy, %	83 vs 84	68.7 vs 71.0	82 vs 80	86 vs 87

1. Rini et al. *N Engl J Med* 2019;380:1116-1127; 2. Choueiri et al. *Ann Oncol*. 2020;31(suppl 4):S1142-S1215; 3. Motzer et al. *N Engl J Med* 2018;378:1277-1290; 4. Motzer et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1103-1115; 5. Choueiri et al. *Ann Oncol*. 2020;31:1030-1039.
IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ITT, intention to treat; mets, metastases; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; PFS, progression-free survival.

AXIS
Medical Education

► Esta es una comparación de estos cuatro ensayos de fase 3. Tres de los cuatro han dado lugar a la aprobación regulatoria de sus combinaciones: embrolizumab más axitinib, nivolumab más ipilimumab y avelumab más axitinib. El cabozantinib más nivolumab sigue en fase de investigación. Pero anticipamos que recibirá la aprobación reguladora en 2021 basado en la fortaleza de los datos para el beneficio y la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general sobre el sunitinib.

Comparison of Phase 3 First-Line Trials

Variable	CheckMate-9ER ¹		KEYNOTE-426 ²		CheckMate-214 ³		JAVELIN Renal 101 ^{4,5}	
	Cabozantinib + Nivolumab (n = 323)	Sunitinib (n = 328)	Pembrolizumab + Axitinib (n = 432)	Sunitinib (n = 429)	Ipilimumab + Nivolumab (n = 550)	Sunitinib (n = 546)	Avelumab + Axitinib (n = 442)	Sunitinib (n = 444)
Median PFS, mo	16.6	8.3	15.1	11.1	12.4	12.3	13.3	8.0
ITT	HR 0.51 (0.41-0.64) P = .0001		HR 0.69 (0.57-0.83) P = .00005		HR 0.98 (0.79-1.23) P = .85		HR 0.69 (0.574-0.825) P < 0.0001	
Median OS, mo	NR	NR	NR	NR	NR	32.9	NE	NE
ITT	HR 0.60 (0.40-0.89) P = .001		HR 0.59 (0.45-0.78) P = .00010		HR 0.68 (0.49-0.95) P < .001		HR 0.80 (0.616-1.027) P = 0.0392	
Follow-up, mo								
Minimum	10.6		11		17.5		13	
Median	18.1		16.6		25.2		-	

1. Choueiri et al. *Ann Oncol*. 2020;31(suppl 4):S1142-S1215; 2. Powles et al. *J Clin Oncol*. 2019;37: abstract 543; 3. Motzer et al. *N Engl J Med*. 2018;378:1277-1290; 4. Motzer et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1103-1115; 5. Choueiri et al. *Ann Oncol*. 2020;31:1030-1039.
ITT, intention to treat; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

AXIS
Medical Education

► Los resultados de estos se resumen y se muestran aquí entre todos estos cuatro ensayos de fase 3, que realmente han cambiado la forma en que tratamos el cáncer de riñón en la terapia de primera línea y siguen haciendo cambios. Estas combinaciones han mostrado mejoras en la supervivencia libre de progresión, en la supervivencia general y en las tasas de respuesta como se ha visto anteriormente.

CheckMate-9ER mostró un beneficio en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia general. KEYNOTE-426 beneficios en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia general con el pembrolizumab más axitinib. CheckMate-214 no mostró un beneficio claro en la supervivencia libre de progresión al principio, pero a medida que pasa el tiempo, parece haber un beneficio para el ipilimumab más nivolumab en la supervivencia libre de progresión también con datos actualizados no mostrados aquí, pero un claro beneficio en la supervivencia general. Y JAVELIN Renal 101, mejora en la supervivencia libre de progresión, pero aún no se ve en la supervivencia general.

Comparison of Phase 3 Trials

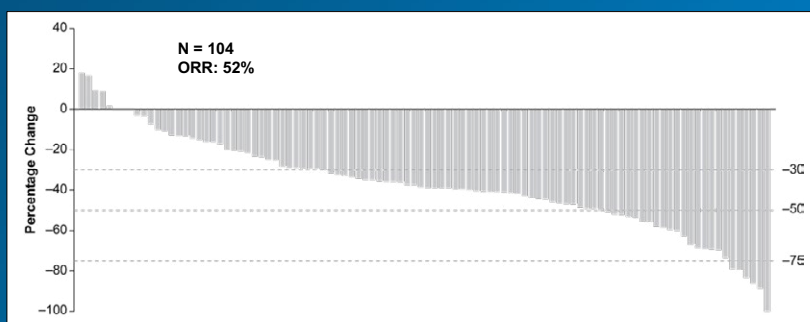
Event	Ipilimumab + Nivolumab ¹	Pembrolizumab + Axitinib ²	Nivolumab + Cabozantinib ³	Avelumab + Axitinib ⁴
Treatment-related AEs grade 3 or greater	46%	62.9%	60.6%	56.7%
Any cause grade 3 or greater AE	65%	75.8%	75.3%	71.2%
Treatment-related deaths	1.4%	0.9%	0.3%	0.7%
Any event leading to discontinuation of any of the 2 agents	22%	25.9%	15.3%	7.6%
Any event leading to (at least 1) dose reduction of the VEGFR-TKI	NA	20%	56.3%	42.2%

1. Motzer et al. *N Engl J Med* 2018;378:1277-1290; 2. Rini et al. *N Engl J Med* 2019;380:1116-1127; 3. Choueiri et al. *Ann Oncol* 2020;31(suppl 4):S1142-S1215; 4. Motzer et al. *N Engl J Med* 2019;380:1103-1115. AE, adverse event; VEGFR-TKI, vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor.

AXIS
Medical Education

► En cuanto a la seguridad, en su mayor parte, los perfiles de seguridad de pembrolizumab más axitinib, cabozantinib más nivolumab, y axitinib más avelumab son similares, ya que todos contienen una combinación IO/TKI. Todos ellos están impulsados por la toxicidad del TKI. Los efectos incluyen diarrea, hipertensión, toxicidad en la piel. Ipilimumab más nivolumab es claramente distinto, ya que no hay un TKI en esa combinación. Con ese programa, el perfil de toxicidad es bastante diferente y se centra en una tasa relativamente alta de pacientes que tienen efectos secundarios relacionados con la inmunidad y que requieren altas dosis de esteroides para su tratamiento.

Phase 2 Trial of Lenvatinib + Pembrolizumab After PD-1/PD-L1 Inhibitors



Note: Each bar represents 1 patient.

*By irRECIST per investigator assessment.

ORR, objective response rate; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1. Lee et al. *J Clin Oncol* 2020;38(15):5008.

AXIS
Medical Education

► Para los pacientes que progresan en las combinaciones de IO, hay realmente una necesidad insatisfecha de definir la mejor terapia. Esto es porque el panorama ha cambiado tan dramáticamente en los últimos dos años. Realmente hay una escasez de estudios. En su mayor parte, se trata a los pacientes con TKI, y el cabozantinib es una opción popular.

Hay una pregunta, y una de las cuestiones es si hay un papel para la continuación de la terapia IO en pacientes que han

progresado en combinaciones de IO en primera línea. Tal vez los datos más intrigantes y emocionantes provienen de este ensayo de un solo grupo que se llevó a cabo en más de 100 pacientes que habían progresado en la terapia IO anterior. Ahora, esto podría haber sido una combinación en primera línea, o algunos de estos pacientes pueden haber obtenido un TKI seguido de una monoterapia con nivolumab en segunda línea.

Estos datos han sido presentados en forma de

resumen también en los encuentros más recientes de la ESMO y muestran una tasa de respuesta de más del 50 % con una combinación de lenvatinib más pembrolizumab. Ahora, el lenvatinib está aprobado en la terapia de segunda línea después del TKI en combinación con everolimus, pero es un TKI prometedor muy efectivo. Aquí ha sido combinado con pembrolizumab.

Estos resultados son realmente muy sorprendentes y bastante estimulantes.

The Role of Nivolumab → Ipilimumab (salvage/rescue)

Parameter	HCRN GU16-260 ASCO 2020	TITAN RCC ESMO 2019	OMNIVORE ASCO 2020
N	123	207	83
Prior TKI	No	Yes	Yes
Timing	Nivo→Ipi	Nivo→Ipi	Nivo→Ipi
Ipilimumab Doses	4	4	2
ORR	13%	12%	4%
CR	0%	2.7%	0%

Nivolumab + ipilimumab combination untreated clear-cell RCC ORR 42%, CR 11% (Checkmate 214)¹

CR, complete response; ORR, objective response rate; RCC, renal cell carcinoma; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
Motzer et al. *N Engl J Med* 2018;378:1277-1290.

AXIS
Medical Education

► Una de las otras preguntas ha sido sobre los pacientes que están en monoterapia con nivolumab por su indicación: ¿hay alguna ventaja en añadir ipilimumab a los pacientes que han progresado en la monoterapia con nivolumab? Y así, ha habido una serie de ensayos diferentes que han analizado eso.

Por lo general, los datos han sido algo decepcionantes con respecto al ipilimumab que se administra posteriormente a los pacientes que progresan con el nivolumab. Hay una tasa de respuesta marginal en la tasa de 10 % a 15 % para algunos de los estudios, pero no vemos respuestas completas replicadas a lo largo de los ensayos.

Y hay una buena cantidad de toxicidad por agregar ipilimumab al nivolumab en la monoterapia para los pacientes que progresan. Por lo tanto, este no es un enfoque recomendado.

Phase 3 Trials on the Radar

Study	Treatment	Setting	Status	N
CLEAR NCT02811861	LEN + PEM vs SUN vs LEN + EVE	First line	Completed Accrual	1,100
COSMIC 313 NCT03937219	CABO + NIVO + IPI vs NIVO + IPI	First line	Accruing	700+
PDGREE NCT03793166	NIVO + IPI -> NIVO vs NIVO + CABO	First line	Accruing	1,044
KEYNOTE 564 NCT03142334	PEMBRO vs Placebo	T2, T3, N1 M1 NED	Completed Accrual	950
CHECKMATE-914 NCT03138512	NIVO + IPI vs Placebo vs NIVO	T2, T3, T4, N1, NED	Accruing	1,300

AXIS
Medical Education

CABO, cabozantinib; EVE, everolimus; IPI, ipilimumab; LEN, lenvatinib; NIVO, nivolumab; PEMBRO, pembrolizumab; SUN, sunitinib.

► Estos son tiempos muy emocionantes para el tratamiento del carcinoma de células renales, y hay otros ensayos que deberían estar en el radar para la terapia IO tanto en primera línea como en otros tratamientos. Estos son algunos ensayos que creo que son particularmente prometedores y pueden también añadir o cambiar el panorama.

Me gustaría destacar el ensayo CLEAR, que es lenvatinib más pembrolizumab comparado con sunitinib comparado con

lenvatinib más everolimus en la terapia de primera línea. Este ensayo ha concluido, y aún no ha sido presentado. Pero se dio un comunicado de prensa que dice que los datos son muy prometedores, y que cumplió con sus parámetros principales.

El ensayo COSMIC-313 está investigando el trío: cabozantinib más nivolumab más ipilimumab comparado con nivolumab más ipilimumab. Creo que es el primer ensayo que mira a un trío para ver si podemos

mejorar la eficacia.

El otro escenario que es muy importante en el que se están estudiando la IO es el adyuvante. Hay dos ensayos para destacar, uno es el KEYNOTE-464, que compara el pembrolizumab con el placebo en pacientes con alto riesgo de RCC después de una nefrectomía, y el ensayo CheckMate.914, que compara la combinación de nivolumab más ipilimumab comparado con placebo comparado con nivolumab. Un gran ensayo y ese es el que está en proceso de inscripción actualmente.

► Revisaremos un caso en términos de opciones de tratamiento.

AXIS

Case Study Example

Case Study Example

- 60-year-old man
- Presents with large kidney primary
- Nephrectomy shows clear-cell renal cell carcinoma
- Progressive disease in lung and bone
- Anemic
- Elevated calcium
- 3 risk factors = poor risk
- First-line treatment options:
 - Sunitinib
 - Pazopanib
 - Nivolumab + ipilimumab
 - Pembrolizumab + axitinib
 - Axitinib plus avelumab
- Second-line treatment options:
 - Cabozantinib
 - Axitinib

► Este es un hombre de 60 años con diagnóstico de carcinoma de células renales. Se presentó con un riñón grande primario. Se le hizo una nefrectomía que mostró un carcinoma de células claras. Y poco después, un estudio de enfermedad metastásica mostró que tenía una enfermedad progresiva en su pulmón y en su área ósea.

El análisis de sangre mostró que estaba anémico y que tenía el calcio elevado. Se consideró que este paciente tenía tres factores de riesgo y que en realidad era un paciente de bajo riesgo.

Las opciones de tratamiento para este paciente antes habrían sido sunitinib o pazopanib, pero esto ha cambiado ahora con estos medicamentos. En su mayor parte, las dos opciones de tratamiento para un paciente con tres factores de riesgo (haber recaído al poco tiempo de la nefrectomía, estar anémico, tener alto nivel de

calcio) son nivolumab más ipilimumab o axitinib más pembrolizumab.

Esas serían las dos opciones de tratamiento, y hay quienes defienden cada una de ellas. Mi propia recomendación sería el nivolumab más ipilimumab, basado en el hecho de que tenemos datos más maduros que muestran la durabilidad de la respuesta y un aplanamiento o una cola de la curva a lo largo del tiempo con una supervivencia libre de progresión. Así que parece haber un beneficio a largo plazo. Pero axitinib más pembrolizumab también sería una buena elección.

Este paciente fue tratado con ipilimumab más nivolumab, y tuvo una reacción. La reacción estuvo durante 11 meses. Luego desarrolló una enfermedad progresiva. Así que esto sucedió mientras estaba en tratamiento de mantenimiento con nivolumab. Entonces, en términos de

este paciente, uno podría considerar agregar ipilimumab, lo cual no haríamos. Los estudios han demostrado que no es realmente beneficioso agregar ipilimumab, particularmente en un paciente que tuvo el ipilimumab por adelantado. Podría cambiarse a una terapia TKI, y en ese escenario, hay datos retrospectivos que respaldan al cabozantinib, axitinib o lenvatinib/everolimus. Podría participar de un ensayo clínico, que es lo que ciertamente recomendaríamos.

Otra opción o idea sería proporcionarle a ese paciente lenvatinib/pembrolizumab. Lenvatinib/pembrolizumab podría ser una opción en el futuro. En este momento, esa combinación no está aprobada en ese tratamiento. El estándar de cuidado para este paciente sería elegir una terapia TKI ya sea cabozantinib, axitinib, o lenvatinib más everolimus.

Lessons From Around the Globe

- What nuances exist on how patients with renal cell carcinoma are treated from a global perspective?
- NCCN vs ESMO guidelines

AXIS
Medical Education

► Alrededor del mundo, esto ha demostrado que el tratamiento para el RCC ha cambiado dramáticamente sobre la base de los ensayos de fase 3 con las diferentes opciones.

No todas las opciones están disponibles en todos los países, pero ciertamente, muchos pacientes tienen acceso a una o más opciones en varias partes del mundo.

Key Takeaways

NCCN Guidelines® for Systemic First-Line Therapy for Relapsed or Stage IV Clear Cell RCC

Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful Under Certain Circumstances
Favorable	Axitinib + pembrolizumab	Ipilimumab + nivolumab	Active surveillance
	Pazopanib	Axitinib + avelumab	Axitinib (category 2B)
	Sunitinib	Cabozantinib (category 2B)	High-dose IL-2
Poor/Intermediate	Ipilimumab + nivolumab (category 1)	Pazopanib	Axitinib (category 2B)
	Axitinib + pembrolizumab (category 1)	Sunitinib	High-dose IL-2
	Cabozantinib	Axitinib + avelumab	Temsirolimus

NCCN Guidelines® Kidney Cancer, Version 1.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.

AXIS
Medical Education

► Lecciones clave: hubo un enorme progreso en el tratamiento del RCC avanzado con el estudio y la aprobación regulatoria del sunitinib y el pazopanib hace unos 15 años, seguido de otros múltiples TKI, incluyendo el cabozantinib o el lenvatinib más el everolimus. El siguiente salto fue la aprobación del nivolumab en monoterapia y luego, más recientemente, estas combinaciones IO/TKI en el tratamiento de primera línea

para el RCC.

Con respecto a la elección de estos agentes, en su mayor parte, en la actualidad para los pacientes que tienen un riesgo intermedio o bajo, el nivolumab más ipilimumab o el axitinib más pembrolizumab son las principales opciones basadas en la solidez de los datos con la mejora de la supervivencia general. Axitinib más avelumab también está aprobado en este escenario, pero carece del beneficio de

supervivencia general.

Para los pacientes con tumores de riesgo favorable, el tratamiento preferido por la NCCN incluye pembrolizumab más axitinib. Algunos pacientes que no son buenos candidatos para la terapia IO podrían tratarse con TKI solos, incluyendo sunitinib o pazopanib. Y hay un rol, también, para el ipilimumab más nivolumab en esa población en función del beneficio a largo plazo.



Yohann Lorient, MD, PhD

Physician Scientist
Director of Bladder Cancer Program
Gustave Roussy; Université Paris-Saclay
Villejuif, France

- **Yohann Lorient, MD, PhD:**
Estoy muy contento de estar con ustedes para discutir la estrategia para la inmunoterapia en oncología genitourinaria y, especialmente, en el cáncer de vejiga.

Soy Yohann Lorient, médico oncólogo del Instituto Gustave-Roussy en París. Dirijo el programa de cáncer de vejiga aquí en nuestro grupo. Y trataré de repasar los recientes avances en el campo de la inmunoterapia en la enfermedad avanzada y localizada en el carcinoma urotelial. Como saben, hemos experimentado un cambio muy significativo en la forma en que tratamos a nuestro paciente en el tratamiento de la metástasis y así en una etapa más temprana.

Disclosure of Conflicts of Interest

Yohann Lorient, MD, PhD, reported a financial interest/relationship or affiliation in the form of *Received income in any amount from:* Janssen Oncology; Sanofi; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Immunomedics, Inc; Astellas Pharma US, Inc; Seattle Genetics, Inc; Roche; Bristol-Myers Squibb Co; and Merck Sharp & Dohme. *Contracted research:* Janssen Oncology and Celsius Therapeutics.



- Aquí está el reporte de mi información financiera.

Urothelial Carcinoma First-Line Treatment Options: Immunotherapy

- ▶ En primer lugar, hablemos de la primera línea.

Topics for Discussion

- Current first-line treatment options: supporting evidence and guideline recommendations
 - Cisplatin-based chemotherapy
 - Platinum-ineligible
 - Atezolizumab: IMvigor210
 - Pembrolizumab: KEYNOTE-052
 - The role of PD-L1 expression
 - Others: IMvigor130, NILE, CheckMate 901, EV-302

- ▶ ¿Cuáles son los temas que trataré? Revisaré brevemente los datos sobre la quimioterapia de primera línea y luego el papel de la inmunoterapia en los pacientes no elegibles para terapia a base de platino. Así que mencionaré el ensayo de fase 3 en curso en este escenario.

Urothelial Carcinoma Immunotherapy Approval Summary

Drug	Trial	Indication
Atezolizumab (PD-L1)	IMvigor210	Adult patients with locally advanced or metastatic UC who: - are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumors express PD-L1 ($\geq 5\%$) - are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 status
	IMvigor211	Adult patients with locally advanced or metastatic UC who: have disease progression during or following any platinum-containing chemotherapy, or within 12 months of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy
Avelumab (PD-L1)	JAVELIN Bladder 100	Maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic UC that has not progressed with first-line platinum-containing chemotherapy
	JAVELIN Solid Tumor	Patients with locally advanced or metastatic UC who: - have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy - have disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy
Durvalumab (PD-L1)	Study 1108	Adult patients with locally advanced or metastatic UC who: - have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy - have disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy
Nivolumab (PD-1)	CheckMate 275	Patients with locally advanced or metastatic UC who: - have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy - have disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy
Pembrolizumab (PD-1)	KEYNOTE-052	Patients with locally advanced or metastatic UC who: - are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumors express PD-L1 (≥ 10) - are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 status
	KEYNOTE-045	Patients with locally advanced or metastatic UC who: have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy, or within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy

PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; UC, urothelial carcinoma.

Tecentriq (atezolizumab) prescribing information, 2020; Keytruda (pembrolizumab) prescribing information, 2020; Opdivo (nivolumab) prescribing information, 2020; Imfinzi (durvalumab) prescribing information, 2020; Bavencio (avelumab) prescribing information, 2020.

AXIS
Medical Education

► Se aprobaron 5 diferentes inhibidores de PD-1 y PD-L1 durante los últimos 3 o 4 años en el tratamiento de la metástasis en EE. UU. y 3 en Europa para pacientes que tuvieron una progresión de la enfermedad después de la quimioterapia a base de derivados de platino. Estos incluyen 2 inhibidores de PD-1, pembrolizumab y nivolumab, y 3 inhibidores de PD-L1, atezolizumab, avelumab y durvalumab. El nivel de los agentes es diferente. El pembrolizumab se aprobó sobre la base de los datos de la fase 3 del ensayo positivo, el

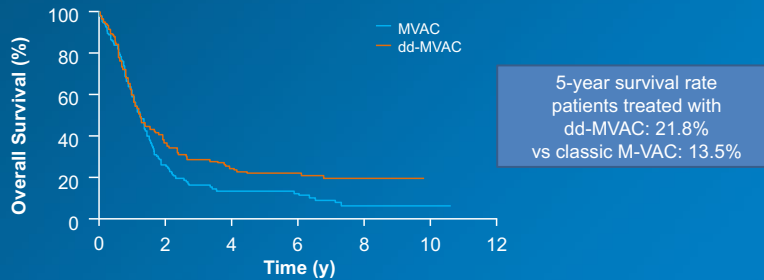
KEYNOTE-045. Para 2 agentes, tenemos pronto la aprobación en la primera línea de establecimiento (atezolizumab y pembrolizumab), han sido aprobados siguiendo los datos de 2 ensayos de fase 2, IMvigor210 y KEYNOTE-052, respectivamente.

Solo los pacientes que no son elegibles para la quimioterapia de cisplatino pueden recibir este complemento en este caso, y se requiere una alta expresión de PD-L1 utilizando el puntaje positivo combinado o de células inflamatorias. Por lo tanto, los pacientes que no son elegibles para

ningún agente a base de el platino pueden ser tratados con atezolizumab o pembrolizumab, independientemente de la expresión de PD-L1. Más recientemente, y discutiremos esto más adelante en unos pocos minutos, el avelumab ha sido aprobado en los EE. UU. como tratamiento de mantenimiento de pacientes con carcinoma urotelial metastásico que no ha progresado con la quimioterapia de primera línea que contiene platino.

dd-MVAC Efficacy in Metastatic Disease

Trial/Analysis	N	ORR (%)	Median PFS (mo)	Median OS (mo)
Phase 3 study of classic MVAC versus dd-MVAC + G-CSF	263	Classic MVAC: 58 dd-MVAC: 72 $P = .016$	Classic MVAC: 8.1 dd-MVAC: 9.5 HR 0.73 (95% CI 0.56-0.95) $P = .017$	Classic MVAC: 14.9 dd-MVAC: 15.1 HR 0.76 (95% CI 0.58-0.99) $P = .042$



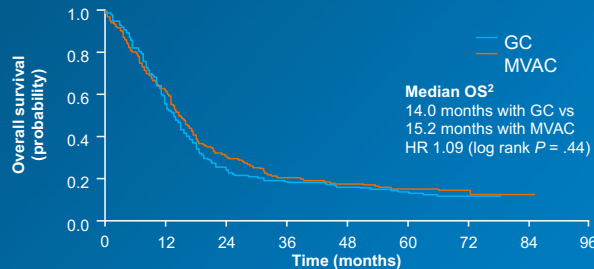
dd-MVAC, dose-dense MVAC; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; MVAC, methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin; ORR, overall response rate OS, overall survival; PFS, progression-free survival; Slernberg et al. Eur J Cancer 2006;42:50-54.

AXIS
Medical Education

► En este punto, tal vez debería recordar que el estándar de la terapia de primera línea de dosis densa de MVAC se comparó con el clásico MVAC en un ensayo de fase 3 hace 15 años, y 263 pacientes fueron asignados al azar. Como pueden ver aquí, los que están en el MVAC parecen ser mejores que los del MVAC histórico. La media de supervivencia general fue más o menos de 15 meses. Como se puede ver aquí, la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes tratados con MVAC de dosis densa fue del 22 % contra solo el 14 % del MVAC clásico.

Cisplatin/Gemcitabine Efficacy in Metastatic Disease

Trial/Analysis	N	ORR (%)	Median PFS (mo)	Median OS (mo)
Phase 3 study of classic MVAC vs cisplatin/gemcitabine ^{1,2}	405	Classic MVAC: 46 Cisplatin/gemcitabine: 49 HR 0.97 (95% CI: 0.62-1.52) $P = .51$	Classic MVAC: 8.3 Cisplatin/gemcitabine: 7.7 HR 1.09 (95% CI 0.89-1.34) $P = .63$	Classic MVAC: 15.2 Cisplatin/gemcitabine: 14.0 HR 1.09 (95% CI 0.88-1.34) $P = .66$



GC, gemcitabine/cisplatin; MVAC, methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin; ORR, overall response rate OS, overall survival; PFS, progression-free survival.
1. von der Maase et al. J Clin Oncol. 2000;18:3068-3077.
2. von der Maase et al. J Clin Oncol. 2005;23:4600-4608.

AXIS
Medical Education

► Otra combinación fue comparada con el MVAC clásico, la de cisplatino/gemcitabina. Una vez más, la mediana de supervivencia general fue cercana a los 15 meses sin diferencia entre los dos regímenes. Dado el mejor perfil de seguridad de las combinaciones de cisplatino/gemcitabina, este régimen también se consideró como un nuevo estándar, y se utilizó amplia y rápidamente en la terapia de primera línea.

Consensus Definition of Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Who Are Unfit for Cisplatin-based Chemotherapy

Patients meeting at least one of the following are considered 'unfit'

- WHO or ECOG performance status of 2, or Karnofsky performance status of 60%-70%
- Creatinine clearance (calculated or measured) less than 1 mL/s
- CTCAE version 4, grade 2 or above audiometric hearing loss
- CTCAE version 4, grade 2 or above peripheral neuropathy
- NYHA class III heart failure

30%-50% of patients with metastatic disease are ineligible ('unfit') for cisplatin

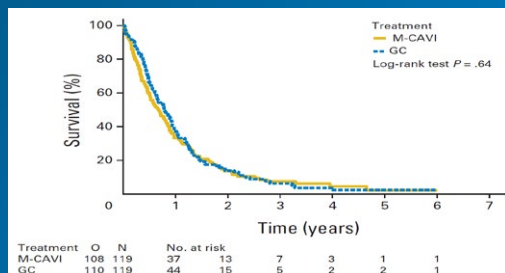
CTCAE, common terminology criteria for adverse events; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NYHA, New York Heart Association; WHO, World Health Organization. Galsky et al. *Lancet Oncol*. 2011;12:211-214.

AXIS
Medical Education

► El problema es que entre el 14 % y 15 % de los pacientes no pueden recibir combinaciones a base de cisplatino debido a las comorbilidades. No hay un consenso firme sobre este criterio; sin embargo, los criterios más frecuentes, al menos para el ensayo clínico, son los que se describen en esta diapositiva. Estado funcional deficiente, disfunción renal, pérdida de audición, neuropatía e insuficiencia cardíaca. Cuando se cumplen estas condiciones en un paciente, se trata de no agregar cisplatino porque se espera que induzca una toxicidad grave. El carboplatino es la opción preferida para estos pacientes.

EORTC 30986: Gemcitabine/Carboplatin vs M-CAVI in Cisplatin-ineligible (unfit) Urothelial Cancer

Trial/Analysis	N	ORR (%)	Median PFS (mo)	Median OS (mo)
Phase 3 study of gemcitabine/carboplatin vs M-CAVI	626	Gemcitabine/carboplatin: 41.2 M-CAVI: 30.3 P = .08	Gemcitabine/carboplatin: 9.3 M-CAVI: 8.1 HR 0.94 (95% CI 0.72-1.22) P = .64	Gemcitabine/carboplatin: 5.8 M-CAVI: 4.2 HR 1.04 (95% CI: 0.80-1.35) P = .78



GC, gemcitabine/cisplatin; M-CAVI, methotrexate/carboplatin/vinblastine; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival. De Santis et al. *J Clin Oncol*. 2012;30:191-199.

AXIS
Medical Education

► Y esta recomendación proviene de un ensayo realizado por el grupo EORTC hace 10 años. A los pacientes con estado funcional deficiente o disfunción renal se le asignó al azar carboplatino/gemcitabina o MVAC con carboplatino en lugar de cisplatino y la eliminación de la doxorubicina. Una vez más, no hay diferencia entre los 2 enfoques. Podemos ver que el pronóstico de este paciente es aún peor con una mediana de supervivencia general de 9 meses y una mediana de supervivencia libre de progresión de 6 meses. Pero, como el carboplatino/gemcitabina se toleró mejor, es un tratamiento estándar usar una quimioterapia en pacientes no aptos para la quimioterapia a base de cisplatino.

Why Investigate IO in First Line?

- Activity in platinum-resistant UC¹
- Safe and less toxic than chemotherapy¹
- Fewer mechanisms of immune escape at early stage of disease?
- Synergy between platinum and immune checkpoint inhibitors²

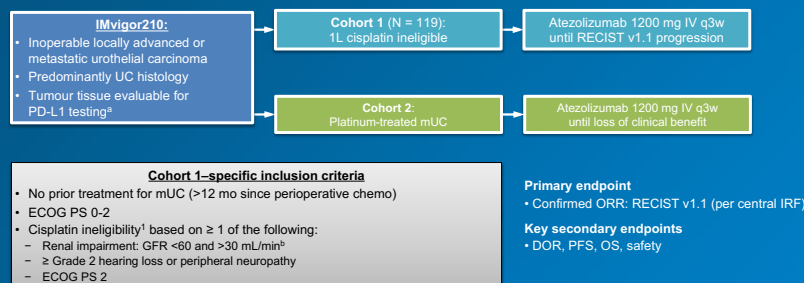
¹Bathum et al. *N Engl J Med*. 2017;376:1015-1026.
²Springer et al. *Nat Rev Cancer*. 2016;16:139-147.

IO, immunotherapy; UC, urothelial cancer.



► En este contexto, ¿por qué deberíamos investigar la inmunoterapia en primera línea? En primer lugar, por supuesto, estos inhibidores de PD-1 y PD-L1 están presentes en enfermedades más avanzadas. Así que si tuviéramos pruebas sobre el impacto de la inmunoterapia en el carcinoma urotelial. En segundo lugar, y lo suficientemente importante, este complemento tiene el potencial de ser seguro y menos tóxico que la quimioterapia. También se pueden esperar menos mecanismos de escape inmunitario en la etapa inicial. Finalmente, ciertos trabajos preclínicos indicaron una actividad potencial de sinergia incluso entre el platino y los inhibidores del punto de control inmunitario. Así que, obviamente, había una buena razón.

First-Line Therapy in Cisplatin-Ineligible Patients: IMvigor210 Study (Cohort 1)



1L, first line; DOR, duration of response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GFR, glomerular filtration rate; mUC, metastatic urothelial cancer; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; PFS, progression-free survival; UC, urothelial cancer.



► Ese fue el enfoque del ensayo IMvigor210. En este ensayo de fase 2, se diseñaron 2 poblaciones base.

First-Line Therapy: IMvigor210 Study (Cohort 1)

Timing of Evaluated Analyses^c

	Sep 14, 2015	Mar 14, 2016	Jul 4, 2016	Jul 12, 2017
IMvigor210 Cohort 1 N = 119	Sep 14, 2015 (primary analysis) median follow-up: 8.5 mo	Mar 14, 2016 median follow-up: 14.4 mo	Jul 4, 2016 median follow-up: 17.2 mo	Jul 12, 2017 median follow-up: 29.3 mo
ITT (N = 119)				
Responders, n (ORR, %)	23 (19%)	28 (24%)	27 (23%)	28 (24%)
Ongoing responses, n (%) ^c	22 (96%)	21 (75%)	19 (70%)	19 (68%)
IC2/3^a (n = 32)				
Responders, n (ORR, %)	7 (22%)	9 (28%)	9 (28%)	9 (28%)
Ongoing responses, n (%) ^c	7 (100%)	6 (67%)	6 (67%)	6 (67%)
IC0/1^b (n = 87)				
Responders, n (ORR, %)	16 (18%)	19 (22%)	18 (21%)	19 (22%)
Ongoing responses, n (%) ^c	15 (94%)	15 (79%)	13 (72%)	13 (68%)

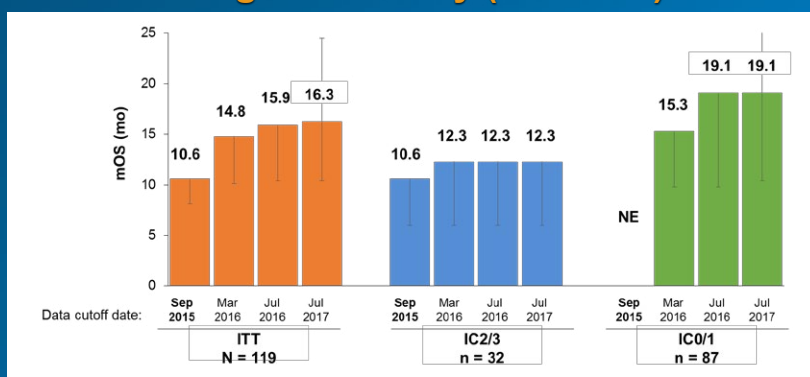
IC2/3, PD-L1 expression ≥5%; IC0/1, PD-L1 expression <5%; ITT, intention to treat; ORR, objective response rate; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1. Duran et al. Poster presentation at the Global Congress on Bladder Cancer 2018.

AXIS
Medical Education

► En la población 1, los pacientes no eran elegibles para la quimioterapia a base de cisplatino y recibieron tratamiento con atezolizumab hasta la progresión. Los criterios fueron los que se mostraron en la diapositiva anterior.

El parámetro principal fue la tasa de respuesta general. En este estudio, la tasa de respuesta general fue de alrededor del 25 %, y el estado de la PD-L1 no afectó el resultado.

First-Line Therapy: IMvigor210 Study (Cohort 1)



IC2/3, PD-L1 expression ≥5%; IC0/1, PD-L1 expression <5%; ITT, intention to treat; mOS, median overall survival; ORR, objective response rate; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1. Duran et al. Poster presentation at the Global Congress on Bladder Cancer 2018.

AXIS
Medical Education

► En cuanto a la supervivencia general, fue una buena sorpresa ver que la mediana de la supervivencia general alcanzó los 16 meses en esta población de pacientes. Recuerden que en el estudio EORTC, la mediana de la supervivencia general fue de 9 meses. Nuevamente, no hubo impacto de los niveles de PD-L1 en los resultados.

KEYNOTE-052: First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible mUC

Median F/U: 11.5 mo

Patients (N = 370)

- Advanced UC
- No prior chemo for advanced UC
- ECOG PS 0-2
- Ineligible for cisplatin:
 - CrCl <60 ml/min
 - ECOG PS 2
 - Neuropathy or hearing loss grade ≥2
 - NYHA class III heart failure

Pembrolizumab
200 mg IV/3 wk
Up to 2 y

Primary endpoint

- ORR
- ### Secondary endpoints
- ORR in PD-L1+
 - DOR, PFS, OS, safety

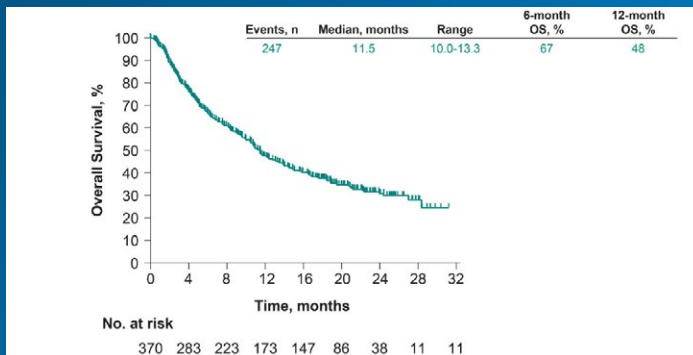
- ORR = 29%, CR = 8%
- ORR = 51% for PD-L1–positive patients (CPS >10%) vs 23% for PD-L1–negative patients (CPS <10%)
- 18 T-cell–associated gene signature correlated with response

PS, combined positive score; CR, complete response; CrCl, creatinine clearance; DOR, duration of response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; F/U, follow-up; mUC, metastatic urothelial cancer; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; PFS, progression-free survival; UC, urothelial cancer. Vuky et al. J Clin Oncol. 2018;36:4524.

AXIS
Medical Education

► Otro ensayo paralelo evaluó el uso de pembrolizumab en exactamente la misma población de pacientes. En el estudio se inscribieron más pacientes, 270. En este estudio, la tasa de respuesta general fue del 29 %; el 8 % de los pacientes lograron una respuesta completa. El puntaje positivo combinado (CPS) se asoció con la eficacia, ya que la tasa de respuesta global fue del 51 % en pacientes PD-L1 positivos frente al 23 % en pacientes PD-L1 negativos.

KEYNOTE-052: Overall Survival



OS, overall survival. Vuky et al. J Clin Oncol. 2018;36:4524.

AXIS
Medical Education

► Esta es la mediana de la supervivencia general. La mediana de la supervivencia general fue solo de 12 meses, pero aún mejor con los datos históricos reportados con el uso de la quimioterapia. En función de este resultado, tanto el atezolizumab como el pembrolizumab se aprobaron en primera línea en pacientes no elegibles para la quimioterapia a base de cisplatino, independientemente de la expresión de PD-L1.

PD-L1 Status Required in Cisplatin-Ineligible First-Line



EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer

Data show lower survival in some patients with low levels of cancer protein PD-L1

Early data from two clinical trials¹ show reduced survival with Keytruda (pembrolizumab) and Tecentriq (atezolizumab) when used as first-line treatments for urothelial cancer (cancer of the bladder and urinary tract) in patients with low levels of a protein called PD-L1. The data indicate that Keytruda and Tecentriq may not work as well as chemotherapy medicines in this group of patients.

As a result, the European Medicines Agency (EMA) has recommended restricting the use of these medicines as first-line treatments for urothelial cancer.

Keytruda and Tecentriq should now only be used for first-line treatment of urothelial cancer in patients with high levels of PD-L1 (see full indications below).

FDA limits the use of Tecentriq and Keytruda for some urothelial cancer patients

FDA has limited the use of Tecentriq and Keytruda for patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who are not eligible for cisplatin-containing therapy.

The Agency took this action on June 19, 2018, due to decreased survival associated with the use of Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as single therapy (monotherapy) compared to platinum-based chemotherapy in clinical trials to treat patients with metastatic urothelial cancer who have not received prior therapy and who have low expression of the protein (programmed death ligand 1 (PD-L1)).

The labels of both drugs have been revised to reflect the limitation in the indication. The indications read as follows:

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are not eligible for cisplatin-containing therapy and whose tumors express PD-L1 (Combined Positive Score ≥ 10), or in patients who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 status.

TECENTRIQ is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who:

- Are not eligible for cisplatin-containing therapy, and whose tumors express PD-L1 (PD-L1 stained tumor-infiltrating immune cells [IC] covering ≥5% of the tumor area), as determined by an FDA-approved test, or
- Are not eligible for any platinum-containing therapy regardless of PD-L1 status.

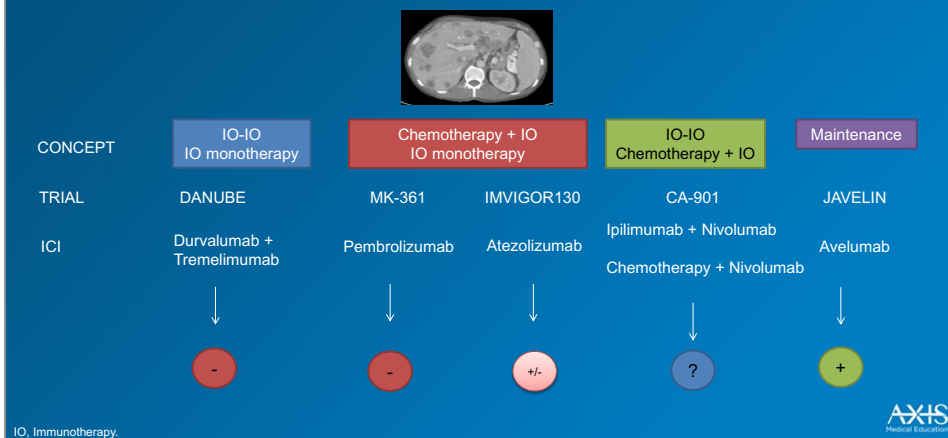
On July 2, 2018, the FDA approved the Verdura PD-L1 (SPH42) Assay (Verdera Medical Systems, Inc.) for PD-L1 expression in a 5% IC in urothelial carcinoma tissue. The test should be used to select patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma for treatment with atezolizumab (Tecentriq, Genentech Inc.). The FDA also updated the Prescribing Information for Tecentriq to require use of an FDA-approved test for patient selection.

EMA Press Release, June 1, 2018. https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/ema-restricts-use-keytruda-tecentriq-bladder-cancer_en.pdf
 FDA Press Release, June 19, 2018. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm612484.htm>

AXIS
Medical Education

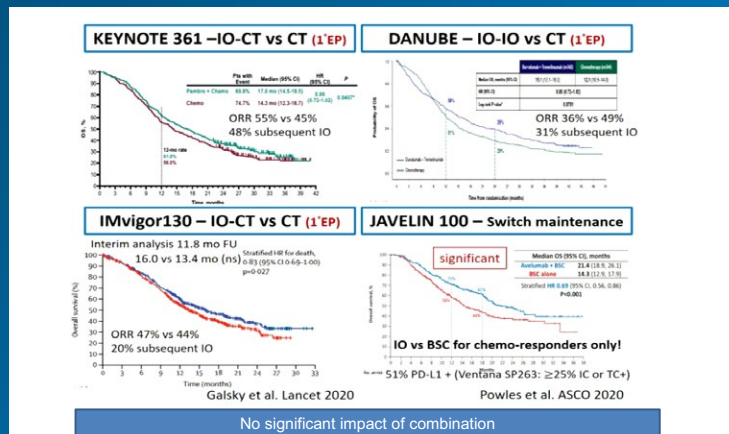
► Sorprendentemente, durante el verano de 2018, la FDA y la EMA indicaron que tanto el pembrolizumab como el atezolizumab debían usarse en primera línea de carcinoma urotelial en pacientes con altos niveles de PD-L1. Así que la FDA permitió el uso de este agente para los pacientes que no eran elegibles para ninguna terapia con contenido de platino, independientemente del estado de PD-L1. En esta etapa, nadie sabía en qué datos se basaba esta declaración. Varios ensayos de fase 3 estaban en curso. Un análisis provisional condujo a la decisión de estas autoridades.

First Wave of Phase 3 Trials in First-line Setting



► Basado en estos datos y en el resultado de los ensayos realizados en segunda línea, se han diseñado un par de ensayos de fase 3. Cada uno de ellos investigó una nueva combinación, ya sea una combinación de inmunoterapia o una combinación de quimioterapia más inmunoterapia en primera línea, tanto en pacientes elegibles como no elegibles para el cisplatino. En el segundo grupo experimental se añadió la inmunoterapia como agente único. Normalmente, en el grupo de control se usaba solo la quimioterapia. Un ensayo fue un poco diferente. El ensayo JAVELIN investigó el impacto del avelumab, administrado como mantenimiento, durante solo 4 a 6 ciclos de quimioterapia. Ahora tenemos datos de muchos de ellos, DANUBE, KEYNOTE-361, IMVigor130 no mostraron un beneficio significativo de supervivencia general. CheckMate-901 sigue inscribiendo pacientes. Y finalmente, el ensayo JAVELIN es el único que mejora la supervivencia general.

Efficacy of IO-IO or IO-Chemo Combinations?

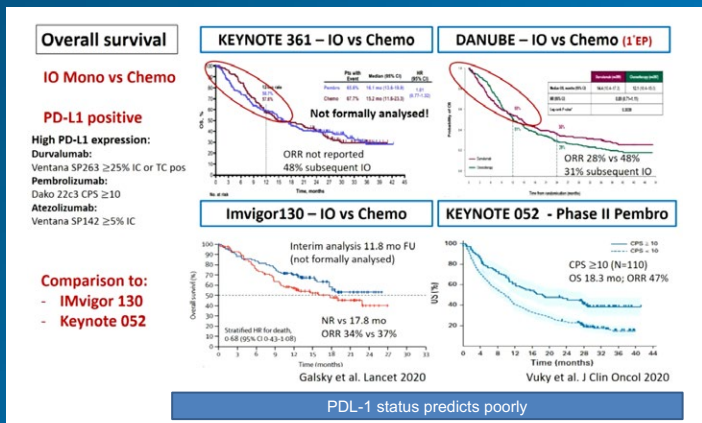


Chemo, chemotherapy; CT, chemotherapy; FU, follow-up; IO, immunotherapy; ORR, objective response rate; OS, overall survival; Pembro, pembrolizumab; Tewari, 2020. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2020/bladder-cancer/124535-esmo-virtual-congress-2020-invited-discussant-keynote-361-iba23-and-danube-697o.html>

AXIS
Medical Education

Estos son los datos del brazo de combinación en este ensayo. Como pueden ver, las curvas son muy similares. Las diferencias no son significativas. Hay una tendencia a que tal vez en el IMvigor130, la diferencia podría ser significativa en el futuro con un seguimiento más largo. La tasa de respuesta general no es diferente. En DANUBIO, de nuevo, no hay diferencias significativas en la población con intención de tratar. Se puede ver en el panel inferior derecho que, por el contrario, los resultados en JAVELIN son claramente diferentes. La tasa de riesgo fue de 0,69, y la mediana de la supervivencia general fue de 14 meses en el grupo de control frente a 21 meses en el grupo de avelumab.

Efficacy of IO Monotherapy in First-Line Setting?

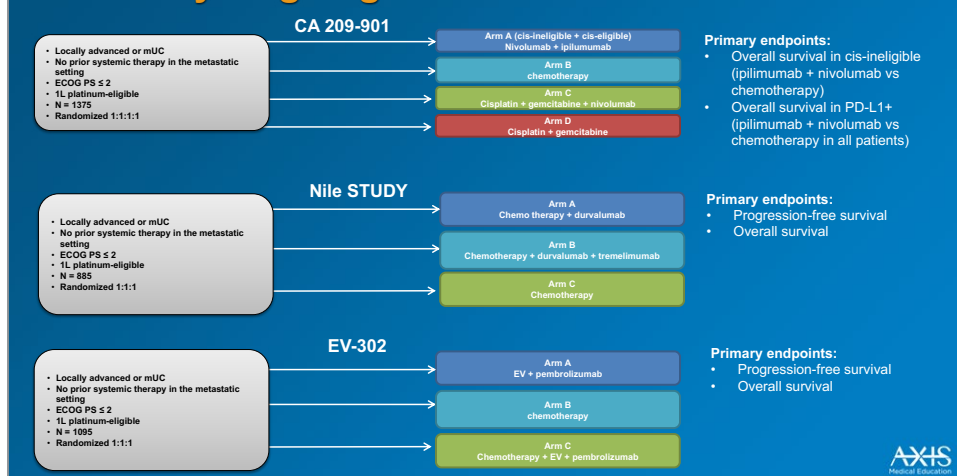


Chemo, chemotherapy; IO, immunotherapy; ORR, objective response rate; OS, overall survival; Pembro, pembrolizumab; Tewari, 2020. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2020/bladder-cancer/124535-esmo-virtual-congress-2020-invited-discussant-keynote-361-iba23-and-danube-697o.html>

AXIS
Medical Education

Aquí se ve el grupo único de inmunoterapia. Este grupo contaba con gran cantidad de pacientes PD-L1 positivo después de la liberación de la FDA y la EMA que describí anteriormente. Las curvas se cruzan y se observaron más muertes en el grupo de inmunoterapia en los primeros 3 meses. De todos modos, no hay diferencia entre un solo agente y la quimioterapia. En IMvigor130, la proporción de riesgo fue de 0,69, pero la diferencia no fue formalmente analizada dado el diseño estadístico del ensayo. Y así, solo el 20 % de los pacientes inscritos en el grupo de control recibieron inmunoterapia subsiguiente en este ensayo contra alrededor del 50 % en el ensayo de KEYNOTE-361 y DANUBE.

Key Ongoing First-Line Phase 3 Trials



► La fase 3 del ensayo todavía investiga la inmunoterapia en primera línea. CheckMate 901, como dije antes, pero también el estudio NILE. Evalúan el concepto de quimioterapia combinada con inmunoterapia. El último, EV-302, compara el enfortumab vedotin, un conjugado anticuerpo-medicamento dirigido a la nectina-4 combinado con la quimioterapia de pembrolizumab. Está aprobado en EE. UU. dados los datos del estudio EV-201 en tratamiento anterior de platino más punto de control inmunitario. Recientemente, hubo un comunicado de prensa indicando que la fase 3 EV-301, comparando el EV con la quimioterapia en tercera línea, fue positiva. Hace 2 años, el estudio EV-103 informó impresionantes resultados provisionales con la combinación en el entorno de primera línea con una tasa de respuesta global del 70 % en pacientes no elegibles para el cisplatino. Así que, basándose en estos datos alentadores, se diseñó y lanzó el EV-302.

► Así que pasaremos ahora a los detalles del estudio JAVELIN.

Recientemente se investigó el papel de la terapia de mantenimiento en 3 estudios importantes. La lógica de que la quimioterapia a base de platino significa solo más mutación, más neoantígenos que preparan al sistema inmunitario para estar activo con los subsecuentes inhibidores de PD-1 o PD-L1. Así, al incluir a los pacientes que se benefician de la quimioterapia, seleccionamos a los pacientes que tienen más probabilidades de responder a los inhibidores del punto de control inmunitario. Por último, la quimioterapia puede inducir un efecto perjudicial del sistema inmunitario cuando se administra simultáneamente a la inmunoterapia. Por lo tanto, la estrategia secuencial puede ser más relevante que la estrategia concomitante.

First-Line Maintenance With Immunotherapy

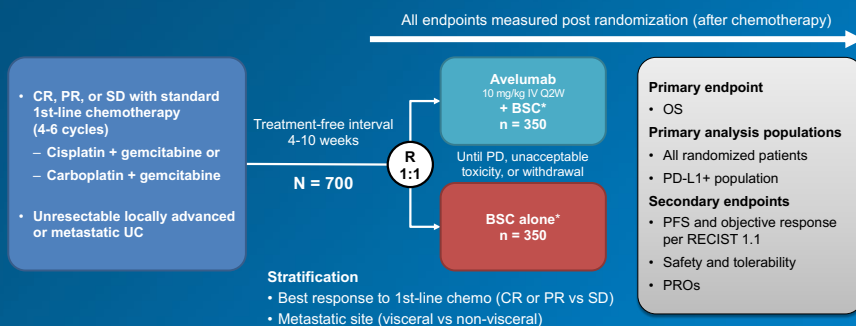
Topics for Discussion

- First-line maintenance with immunotherapy
 - Role and rationale for maintenance therapy in metastatic urothelial cancer
 - Avelumab: JAVELIN Bladder 100
 - Examining the overall survival benefit
 - Pembrolizumab: Phase 2 HCRN GU14-182 trial
 - Others
- Practical application case: maintenance therapy for a patient with response to first-line chemotherapy

AXIS
Medical Education

- Tenemos un ensayo en fase 3, JAVELIN, con avelumab, y un ensayo en fase 2 con pembrolizumab.

JAVELIN Bladder 100 Study Design (NCT02603432)



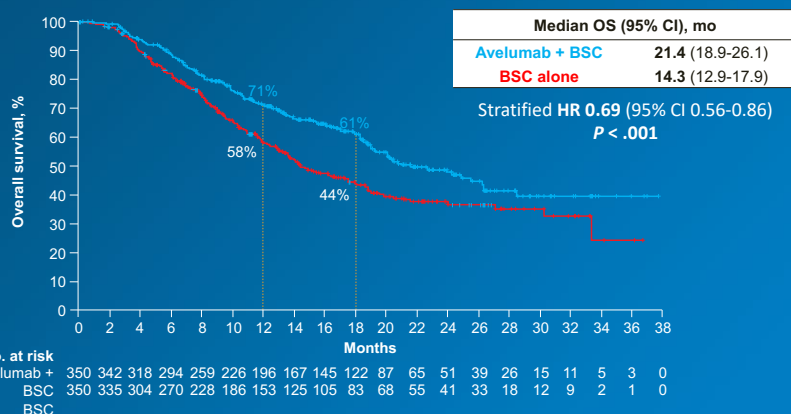
PD-L1+ status was defined as PD-L1 expression in $\geq 25\%$ of tumor cells or in $\geq 25\%$ or 100% of tumor-associated immune cells if the percentage of immune cells was $> 1\%$ or $\leq 1\%$, respectively, using the Ventana SP263 assay; 358 patients (51%) had a PD-L1-positive tumor

BSC, best supportive care; CR, complete response; OS, overall survival; PD, progressive disease; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; PR, partial response; PROs, patient-reported outcomes; SD, stable disease; UC, urothelial cancer.
Powles et al. *N Engl J Med*. 2020;383:1218-1230.

AXIS
Medical Education

- Este es un diseño de JAVELIN. Sólo se permitió incluir en este estudio a los pacientes que lograron al menos una enfermedad estable. El JAVELIN inscribió tanto a pacientes elegibles como no elegibles para el cisplatino. Se inscribieron casi 700 pacientes y recibieron, después de la asignación al azar, ya sea avelumab cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad o controlado por vigilancia solamente. El parámetro principal fue la supervivencia general en todos los pacientes asignados al azar y en los pacientes positivos para la PD-L1. El parámetro secundario incluía la supervivencia libre de progresión, la seguridad y la calidad de vida. El parámetro principal se cumplió. El riesgo de muerte se redujo en un 31 % con el uso de avelumab de mantenimiento.

Overall Survival in the Overall Population

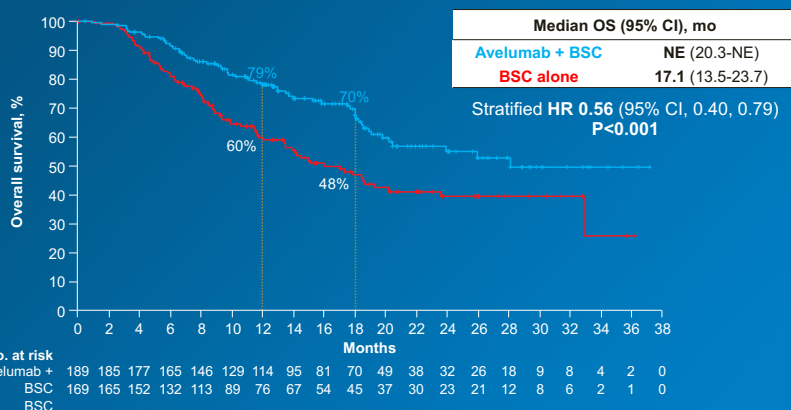


OS was measured post randomization (after chemotherapy); the OS analysis crossed the prespecified efficacy boundary based on the alpha-spending function ($P < .0053$)
BSC, best supportive care; OS, overall survival.
Powles et al. *N Engl J Med*. 2020;383:1216-1230.

AXIS
Medical Education

- La mediana de la supervivencia general en el brazo de avelumab fue de 21 meses contra 14 meses en el brazo de control.

Overall Survival in the PD-L1+ Population

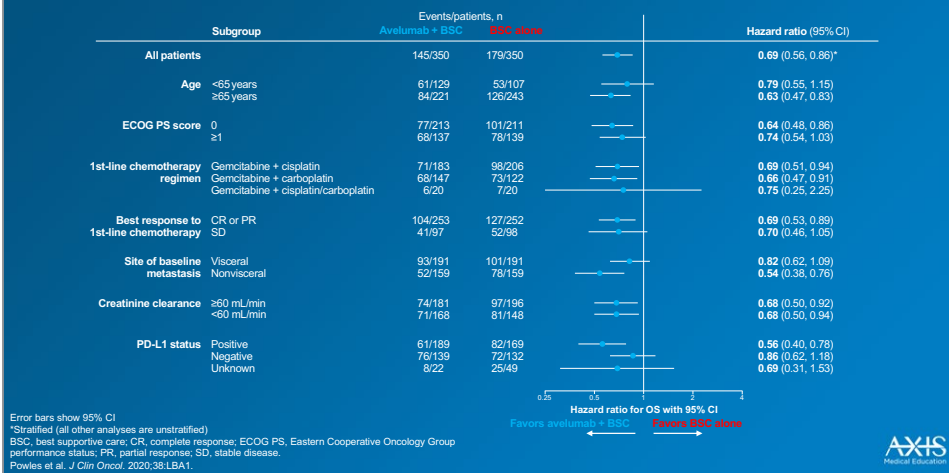


OS was measured post randomization (after chemotherapy); the OS analysis crossed the prespecified efficacy boundary based on the alpha-spending function ($P < .0053$)
BSC, best supportive care; OS, overall survival.
Powles et al. *N Engl J Med*. 2020;383:1216-1230.

AXIS
Medical Education

- En los pacientes PD-L1 positivos, el cociente de riesgo fue de 0,56 y la mediana de la supervivencia general no se cumplió en el brazo de avelumab frente a 17 meses en el brazo de control.

Subgroup Analysis of Overall Survival in the Overall Population



► Globalmente, todos los subgrupos se benefician de este enfoque. El beneficio se observó independientemente de la expresión de PD-L1, independientemente del tipo de quimioterapia o de la respuesta clínica a la quimioterapia anterior.

Subsequent Anticancer Therapy

	Overall population		Subgroup who discontinued study therapy due to PD	
	Avelumab + BSC (N=350)	BSC alone (N=350)	Avelumab + BSC (N=189)	BSC alone (N=263)
Discontinued and received subsequent drug therapy, %	42.3	61.7	70.4	75.3
PD-L1/PD-1 inhibitor	6.3	43.7	9.0	52.9
Fibroblast growth factor receptor inhibitor	2.6	2.3	4.8	3.0
Any other drug	40.0	34.0	67.2	41.8
Discontinued with no subsequent drug therapy, %	33.4	30.9	29.6	24.7
Study treatment ongoing, %	24.3	7.4	—	—

75% of patients with disease progression received a second-line therapy
Among them, Immunotherapy was the 2nd therapy in two thirds of patients

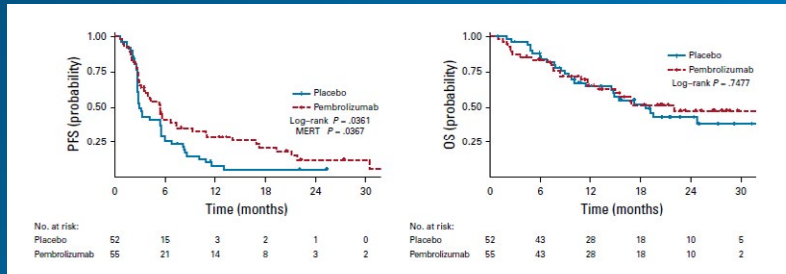
► Es importante destacar que más del 16 % de los pacientes en el grupo de control reciben una segunda línea, y el 44 % tenía PD-L1 o un inhibidor de PD-1, lo que creo que refleja la realidad del manejo de estos pacientes en la práctica diaria.

Si nos centramos ahora en los pacientes que salieron del estudio debido a la progresión de la enfermedad, tres cuartas partes de ellos reciben un tratamiento de segunda línea, inmunoterapia en dos tercios de ellos.

BSC, best supportive care; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1.
Powles et al. J Clin Oncol. 2020;38:LBA1.

AXIS
Medical Education

HCCR Study



Among patients in placebo group:

- 50% received pembrolizumab as subsequent therapy
- 23% died
- 24.5% still on study

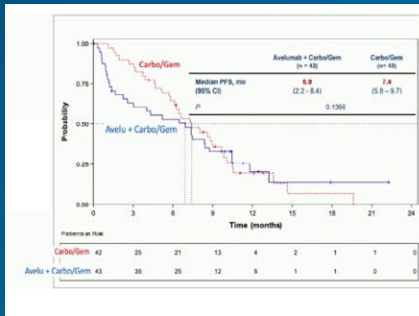
Galsky et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:1797-1806.

AXIS
Medical Education

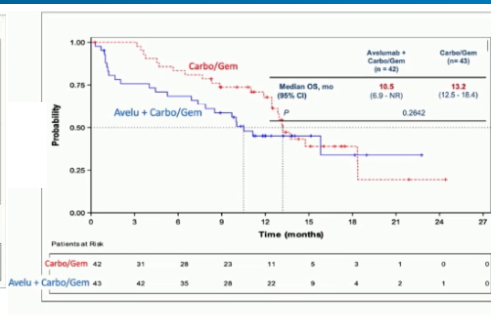
► Como dije antes, otro estudio investigó el concepto de mantenimiento. Fue un ensayo académico realizado en los Estados Unidos que comparaba el pembrolizumab con el placebo en pacientes con una enfermedad al menos estable después de la quimioterapia inicial. La mediana de la supervivencia de libre progresión fue significativamente mejor en el grupo del pembrolizumab. No hubo diferencias en la supervivencia general entre los 2 brazos. En este ensayo, el 50 % de los pacientes inscritos en el grupo de placebo recibieron pembrolizumab como terapia posterior; el 23 % de los pacientes murieron al momento del análisis.

INDUCOMAIN Study

Progression-free Survival



Overall Survival



Front-line IO produces inferior results to front-line IO + chemotherapy combination – chemotherapy should be started first

Avelu, avelumab; Carbo, carboplatin; Gem, gemcitabine; IO, immunotherapy; NR, not reached.
Valderrama et al. *Ann Oncol*. 2020;31:S1142-S1215.

AXIS
Medical Education

► En este contexto, otra pieza del rompecabezas proviene de este estudio realizado por el grupo español. Los pacientes no aptos para el cisplatino se asignaron al azar para primero recibir tratamiento con avelumab y luego con quimioterapia o quimioterapia inicial. No hubo ninguna diferencia en la supervivencia de libre progresión. Pero en la supervivencia general, ya que empiezan la quimioterapia primero, es una mejor estrategia que tratar a este paciente con inmunoterapia primero. Por lo tanto, la quimioterapia debe ser administrada primero.

Case Study Example

81-year-old man with diagnosis of metastatic urothelial carcinoma

Comorbidities:

- Renal dysfunction (creatinine clearance = 51 mL/min)
- Coronary heart disease
- Pacemaker for atrial fibrillation

Disease history

- Hematuria in February 2018 -> mass in the right upper urinary tract
- Nephroureterectomy in June 2018
- No perioperative systemic therapy
- October 2018: no symptoms, excellent health status (PS1)

AXIS
Medical Education

► Intentemos usar estos datos en un caso clínico. Este es un hombre de 81 años diagnosticado con carcinoma urotelial metastásico, tiene varias comorbilidades con disfunción renal y enfermedad de las arterias coronarias. La historia de la enfermedad comenzó en febrero de 2019, donde observaron una hematuria macroscópica que reveló una masa en el tracto urinario superior derecho. Se realizó una cirugía radical en junio, y no se administró ninguna terapia sistémica perioperatoria. En octubre, estaba bien. Pero se diagnosticaron varios ganglios linfáticos en el retroperitoneo junto con una recaída local.

Case Study Example



Which additional tests do you ask for ?

- a) PD-L1 status
- b) FGFR2/3 mutation
- c) TMB
- d) Other

AXIS
Medical Education

► Así que la pregunta, en este punto, es ¿qué análisis adicional pide? El estado de PD-L1, FGFR2 o 3 mutaciones, carga mutacional, u otro.

PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; TMB, tumor mutation burden.

Case Study Example

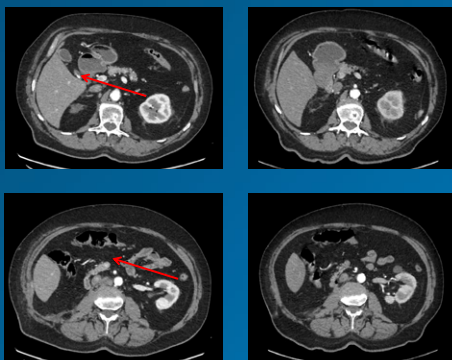
- PD-L1 status : CPS = 10%, *FGFR2/3* WT
- Which strategy sounds optimal for this patient in late 2020?
 - a) Chemotherapy first and then avelumab as maintenance
 - b) Chemotherapy and then close follow-up
 - c) PD-L1 inhibitor in first line
 - d) Chemotherapy + PD-L1 inhibitor
 - e) Other

CPS, combined positive score; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; TMB, tumor mutation burden.

AXIS
Medical Education

► Para este paciente se puede pedir el puntaje positivo combinado o de células inmunitarias y el estado del *FGFR3*. El puntaje positivo combinado fue del 10 %, y el *FGFR2* y *3* estaban en estado natural. Entonces, ¿qué estrategia resulta óptima para este paciente a finales de 2020? Quimioterapia primero y luego avelumab como mantenimiento; quimioterapia y luego seguimiento cercano; inhibidor de PD-L1 en primera línea; quimioterapia más inhibidor de PD-L1; u otra.

Case Study Example



- The patient received 4 cycles of carboplatin + gemcitabine
- Complete response on computed tomography scan

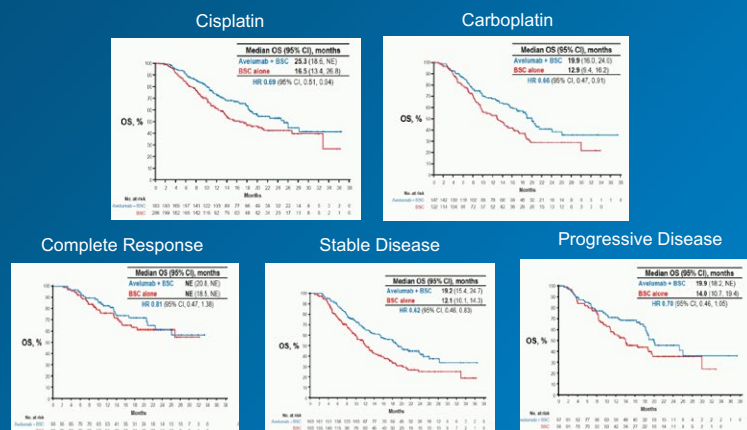
Now, do you consider:

- a) Avelumab as maintenance?
- b) Chemotherapy and then close follow-up?

AXIS
Medical Education

► El paciente recibió 4 ciclos de carboplatino combinado con gemcitabina, y se logró una respuesta completa. ¿Se elige el avelumab como mantenimiento o quimioterapia y luego un seguimiento cercano?

All Subgroups Benefit From Maintenance With Avelumab



Grivas et al. Ann Oncol. 2020;31:S550-S550.

AXIS
Medical Education

- En el ensayo JAVELIN, como dije antes, se analizaron muchos subgrupos y el beneficio del avelumab como mantenimiento se observó independientemente del tipo de quimioterapia y del estado de la respuesta a la quimioterapia anterior. Así que los pacientes con una respuesta completa se benefician de avelumab como mantenimiento.

ESMO Guidelines

Patient Characteristics ^b	Treatment Recommendation
Cisplatin eligible	Cisplatin-based ChT [I, A] followed by maintenance avelumab for tumours which have not progressed on ChT [I,A] ^a
Cisplatin ineligible and PD-L1 unknown or negative	Gemcitabine/carboplatin [II, B] followed by maintenance avelumab for tumours which have not progressed on ChT [I,A] ^a
Cisplatin ineligible and PD-L1-positive	Gemcitabine/carboplatin [II, B] followed by maintenance avelumab for tumours which have not progressed on ChT [I, A] ^a Or Atezolizumab or pembrolizumab [III, B]

ChT, chemotherapy; PD-L1, programmed death-ligand 1; PS, performance status; UC, urothelial cancer

^a Not approved by EMA

^b Creatinine clearance <60 ml/min or PS2 or comorbidity

^c Update – Bladder Cancer Treatment Recommendations, July 16, 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations>

AXIS
Medical Education

- Esto se ha añadido a las guías actuales. Aquí un ejemplo, con las guías de la ESMO a la recomendación para el uso de avelumab de nivel IA.

NCCN® Guidelines for Bladder Cancer: First-line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful Under Certain Circumstances
Cisplatin Eligible	Gemcitabine and cisplatin (category 1) followed by avelumab maintenance therapy	-	-
	DDMVAC with growth factor support (category 1) followed by avelumab maintenance therapy	-	-
Cisplatin Ineligible	Gemcitabine and carboplatin followed by avelumab maintenance therapy	Gemcitabine +/- paclitaxel	Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine (good kidney function and good PS)
	Atezolizumab (PD-L1+, or not eligible for platinum-containing chemotherapy)		
	Pembrolizumab (PD-L1+, or not eligible for platinum-containing chemotherapy)		

DDMVAC, dose-dense methotrexate, vinorelbine, doxorubicin, cisplatin; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; PS, performance status.
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer, V8.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc.

AXIS
Medical Education

► Las guías de la NCCN nos dieron una actualización. En los pacientes elegibles para el cisplatino, avelumab debe administrarse después del cisplatino/gemcitabina o una dosis densa de MVAC, siempre que la quimioterapia haya inducido una respuesta completa, una respuesta parcial o una enfermedad estable. En el caso de los pacientes no aptos para el cisplatino, se debe administrar primero el carboplatino y la gemcitabina y luego el avelumab. El atezolizumab y el pembrolizumab son posibles tratamientos y siguen siendo una opción según las guías de la NCCN.

AXIS

Second-Line Treatment Options: Immunotherapy

► Pasemos a la segunda línea.

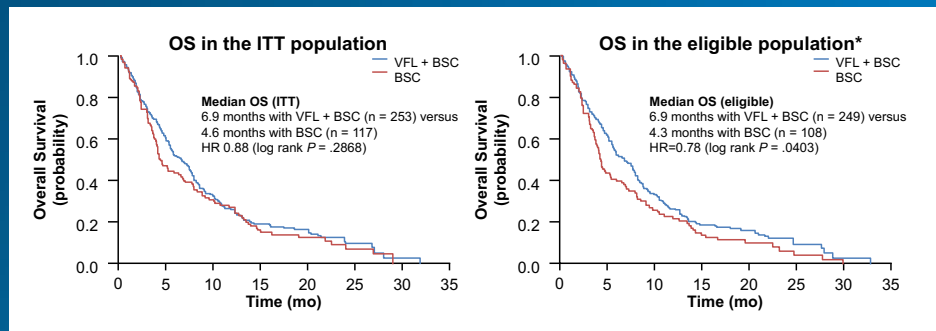
Topics for Discussion

- Current second-line treatment options for cisplatin-refractory patients: supporting evidence and guideline recommendations
 - Atezolizumab: IMvigor211
 - Avelumab: JAVELIN Solid Tumor
 - Durvalumab: Study 1108
 - Nivolumab: CheckMate 275
 - Pembrolizumab: KEYNOTE-045
- Practical application case: considerations for optimal sequencing of therapy with immune checkpoint inhibitors in metastatic UC

AXIS
Medical Education

- Cinco diferentes inhibidores de PD-1 o PD-L1 se aprobaron en función de los datos de la fase 1, 2 o 3. Por supuesto, con el estudio de mantenimiento de JAVELIN, solo los pacientes que progresen durante la quimioterapia recibirán tratamiento con el inhibidor del punto de control inmunitario en la segunda línea.

Metastatic Disease: OS Rates for Patients Receiving Second-Line Vinflunine



*The eligible population excludes 13 patients who presented at least one major protocol violation at baseline. BSC, best supportive care; ITT, intention to treat; OS, overall survival; VFL, vinflunine. Bellmunt et al. J Clin Oncol. 2009;27:4454-4461.

AXIS
Medical Education

- Esta diapositiva es para recordarles que el estudio de fase 3 se realizó hace 10 años, evaluando la vinflunina frente a el mejor tratamiento de apoyo en segunda línea. El ensayo fue negativo en el AIT. Así que el medicamento no está aprobado en la mayoría de los países. Sin embargo, el análisis por protocolo sugirió el beneficio de la vinflunina sobre el mejor cuidado de apoyo. Así que este análisis apoyó la aprobación europea, y, actualmente, solo una minoría de países europeos reembolsan el medicamento.

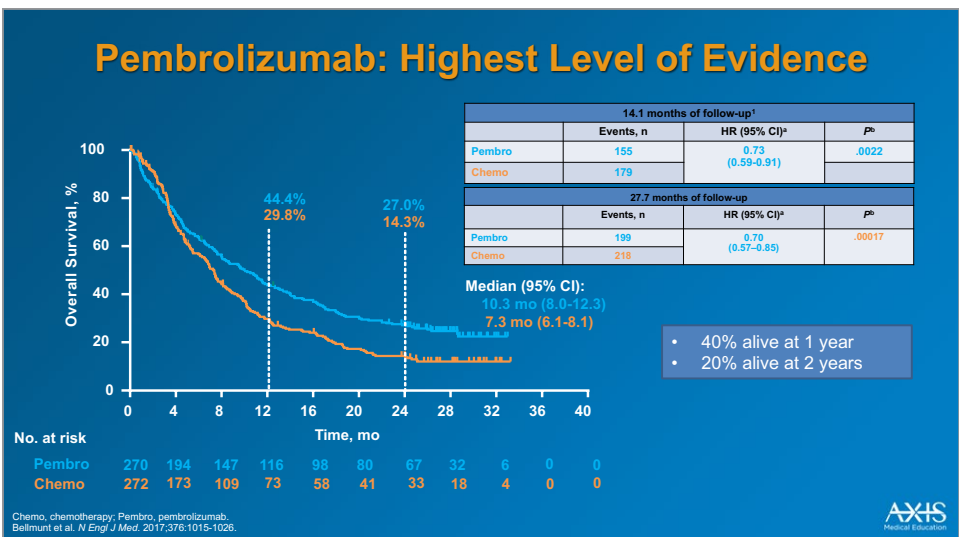
Current Status of Immunotherapy in Second Line

FDA	EMA	
• Pembrolizumab (ph3) • Atezolizumab (ph3) • Nivolumab (ph2) • Durvalumab (ph1/2) • Avelumab (ph1/2)	• Pembrolizumab • Atezolizumab • Nivolumab	
Objective response rate	Median progression-free survival	Median overall survival
20%	2 months	10 months
PD-L1 status not required		

EMA, European Medicines Agency; FDA, US Food & Drug Administration; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; ph, phase.

AXIS
Medical Education

▶ El mejor nivel de evidencia que tenemos fue proporcionado por el ensayo KEYNOTE-045, que comparó el pembrolizumab con la quimioterapia en segunda o tercera línea. El ensayo cumplió con su parámetro principal, el cociente de riesgo alrededor de 0,70 después de un seguimiento medio de 2 años (el 40 % está vivo a 1 año, y el 20 % a los 2 años).



PD-L1 Inhibitors Are Quite Similar

	Atezolizumab	Atezolizumab	Pembrolizumab	Nivolumab	Durvalumab	Avelumab
Trial	IMvigor210 Cohort 2	IMvigor211	KEYNOTE-045	CheckMate 275	Study 1108	JAVELIN solid tumour
Phase	2	3	3	2	1/2	1b
Number of patients	310	467	270	270	191	249
Dosing	1,200 mg q3w	1,200 mg q3w	200 mg q3w or 400 mg q6w	3 mg/kg q2w	10 mg/kg q2w for 1 year	10 mg/kg q2w
Median follow-up, mo	32.9	17.3	27.7	33.7*	5.8	19.6
ORR, %	16	13.4	21.1	20.7	17.8	16.1
Median DoR, mo	24.8	21.7	NR	20.3	NR	Not reported
Median OS, mo	7.9	8.6*	10.1	8.6	18.2	7.7
Median PFS, mo	Not reported	2.1	2.1	1.9	1.5	1.5
Grade 3-4 TRAEs, %	All grade: 71%	19.8	16.5	24.8	6.8	10.4

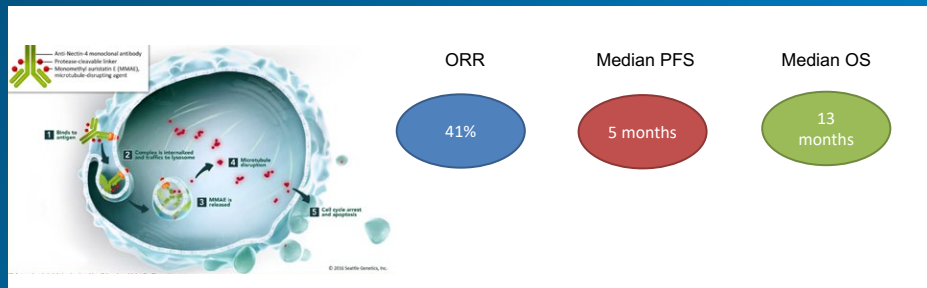
DoR, duration of response; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; PFS, progression-free survival; TRAEs, treatment-related adverse events.
 Rosenberg et al. *Lancet* 2016;387:1929-1920.; Powles et al. *Lancet* 2018;391:748-757; Bellmunt et al. *N Engl J Med*. 2017;376:1015-1026.; Sharma et al. *Lancet Oncol*. 2017;18:312-322; Massard et al. *J Clin Oncol*. 2016;34:3119-3125; Patel et al. *Lancet Oncol*. 2018;19:51-64.

AXIS
Medical Education

- Esta tabla muestra que no hay una gran diferencia entre los inhibidores de PD-1 y PD-L1 en términos de eficacia o seguridad. Estas drogas son bien toleradas con muy pocos pacientes que desarrollan toxicidades serias.

The Landscape in Second Line Is Moving Very Fast

Enfortumab vedotin targets nectin 4—expressing UC

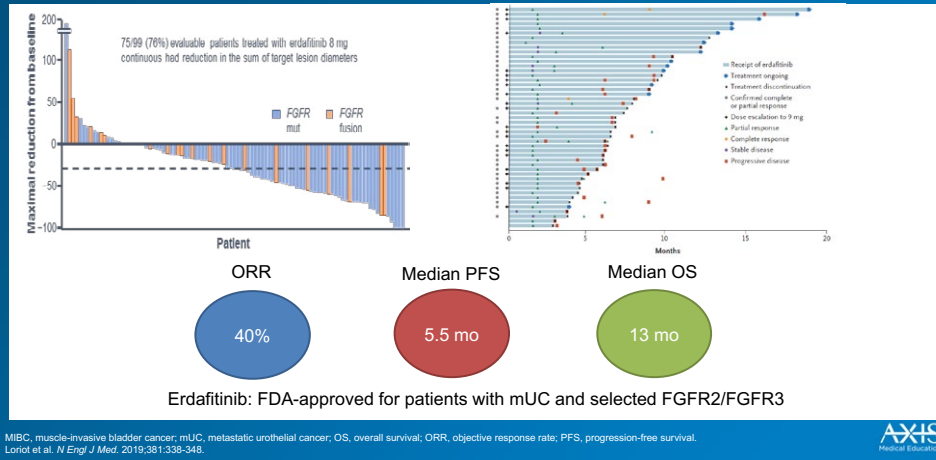


ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; UC, urothelial cancer.
 Rosenberg et al. *J Clin Oncol*. 2019;37:2592-2600.

AXIS
Medical Education

- El panorama está cambiando muy rápido con el desarrollo de la combinación anticuerpo-droga. Ya hablé del enfortumab vedotin. En tercera línea, el estudio EV-201 reportó una tasa de respuesta global del 41 %, una mediana de PFS de alrededor de 6 meses, y una mediana de supervivencia general de alrededor de 1 año. Basándose en estos datos, el medicamento ha sido aprobado por la FDA.

Erdafitinib in Advanced MIBC



► Con otra clase de droga, los inhibidores del FGFR, el 20 % exhibe la mutación del FGFR3 o las fusiones del FGFR2 y 3. En un ensayo de fase 2, el estudio BCL2001 erdafitinib, un inhibidor pan-FGFR, se administró a unos 100 pacientes con carcinoma urotelial metastásico (el 90 % había sido tratado con otra terapia). La tasa de respuesta general fue del 40 %, la mediana de la SFP cerca de 6 meses, y la mediana de la supervivencia general de 13 meses. Basado en estos datos, el erdafitinib está aprobado en EE. UU. para pacientes con alteraciones seleccionadas del gen FGFR2 y 3.

ESMO Guidelines

	Standard therapy	When standard therapy is not possible
Unselected platinum-refractory	ICI [I, A]	ChT [II, B] Enfortumab vedotin [III, B]* [5]
Platinum-refractory with FGFR DNA alterations [4]	ICI [I, A] Erdafitinib [III, B]*	ChT [II, B]
>1 year from first-line ChT treatment (with or without subsequent immune therapy)	ICI [I, A]	Cisplatin-based ChT rechallenge [IV, B]
ICI-refractory, ChT-naïve	Platinum based-ChT [IV, B] [3]	
Platinum-based ChT and ICI-refractory	Enfortumab vedotin [III, B]* Erdafitinib [III, B]* (with selected FGFR DNA alterations) ChT [IV, B]	

*Not EMA approved.
ICI, immune checkpoint inhibitor; ChT, chemotherapy.
eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations. July 16, 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>

► Una vez más, estos nuevos datos han sido integrados en las guías, y ambos medicamentos son opciones en la terapia de segunda línea, especialmente para pacientes previamente tratados con PD-L1 o inhibidor de PD-1. Este es un ejemplo con las guías de la ESMO.

NCCN® Guidelines for Bladder Cancer: Second-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease

	Preferred Regimens	Alternative Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful Under Certain Circumstances
Post-Platinum	Pembrolizumab (category 1)	Immune checkpoint inhibitor: • Atezolizumab • Nivolumab • Durvalumab • Avelumab Erdafitinib	Paclitaxel or docetaxel	Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine Gemcitabine and paclitaxel
			Gemcitabine	Gemcitabine and cisplatin DDMVAC with growth factor support
	Preferred Regimens Cisplatin Ineligible (chemotherapy naïve)	Preferred Regimens Cisplatin Eligible (chemotherapy naïve)	Other Recommended Regimens	Useful Under Certain Circumstances (based on prior therapy)
Post-Checkpoint Inhibitor	Gemcitabine/carboplatin	Gemcitabine and cisplatin DDMVAC with growth factor support	Erdafitinib	Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine
			Paclitaxel or docetaxel	Gemcitabine and paclitaxel
			Gemcitabine	

Participation in clinical trials of new agents is recommended

DDMVAC, dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; PS, performance status.
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer, V6.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc.

AXIS
Medical Education

► Y aquí con las guías de la NCCN, donde se puede ver que el pembrolizumab es un régimen preferido en el entorno posplatino. Si el paciente ha sido tratado con el inhibidor PD-1 o PD-L1 en primera línea, se pueden discutir muchas opciones. Carbo/Gem es un régimen preferido. Por supuesto, dado el bajo nivel de evidencia, se recomienda la participación en ensayos clínicos de neoadyuvante.

Clinical Case

50-year-old man with diagnosis of metastatic bladder cancer

Comorbidities:

- Former smoker
- Hypertension



Disease history

- Hematuria in April 2019 -> mass in the right wall of the bladder
- TURB found urothelial carcinoma
- CT scan revealed pelvic and retroperitoneum lymph nodes and liver metastases
- PD-L1 not evaluable
- 3 cycles of cisplatin-gemcitabine administered -> CR

AXIS
Medical Education

CR, complete response; CT, computed tomography; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; TURB, transurethral resection of the bladder.

► Un segundo caso clínico, un hombre de 50 años con un diagnóstico de cáncer de vejiga metastásico. De nuevo, algunas comorbilidades en este paciente con presión arterial alta. Se le diagnosticó en abril de 2019 un carcinoma urotelial en la vejiga. La TC reveló metástasis en el hígado y en los ganglios linfáticos. Desafortunadamente, el estado de PD-L1 no estaba disponible. Así que se le administraron 3 ciclos de cisplatino/gemcitabina a este paciente, y se observó una respuesta completa en la primera tomografía.

Clinical Case

- Now, do you consider:
 - a) Three additional cycles of chemotherapy?
 - b) Switch to avelumab right now
 - c) Stop and follow
 - d) Other

AXIS
Medical Education

- ▶ Así que, ¿elige hacer 3 ciclos adicionales de quimioterapia, cambiar a avelumab ahora mismo, parar y seguir, u otro?

Clinical Case



- After 6 cycles: CT scan revealed CR in the liver and lymph nodes, but bone progression (clavicular, pelvis, and spine)
- FGFR3 S249C mutation, TMB = 5 mut/Mb

Now, do you consider:

- a) Multiple bone radiation
- b) PD-L1 inhibitor
- c) Erdafitinib
- d) Chemotherapy

The patient received pembrolizumab

AXIS
Medical Education

- ▶ El paciente recibió 3 ciclos adicionales de quimioterapia, 6 en total. Después del último, se confirmó una respuesta completa en el hígado y en los ganglios linfáticos, pero, como se puede ver aquí, se diagnosticó progresión ósea. La secuenciación de la mutación FGFR3 S249C y la carga mutacional del tumor fueron 5 mutaciones/Mb. Así que ahora, ¿considera usted múltiples radiaciones óseas, inhibidores de PD-L1 o PD-1, erdafitinib, quimioterapia? En realidad, el paciente recibió pembrolizumab, pero murió 2 meses después por la progresión de la enfermedad.

CR, complete response; CT, computed tomography; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; TMB, tumor mutation burden.

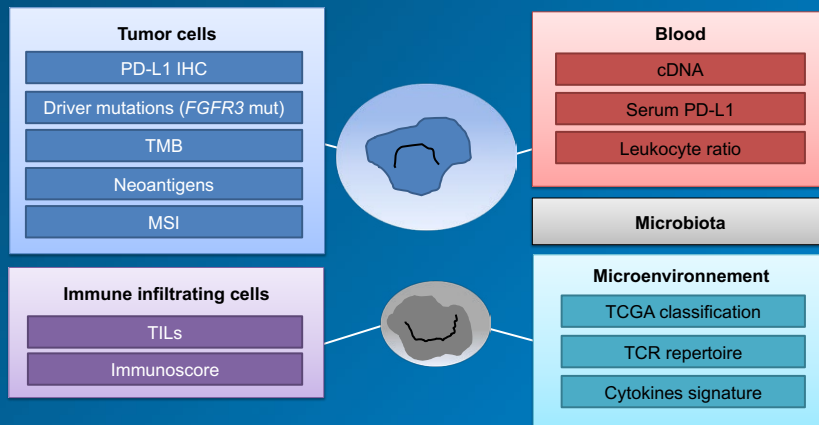
Questions

- Should we start avelumab as maintenance as soon as a complete response is obtained (even after 2 cycles)?
- Should we give pembrolizumab in patients with *FGFR3* mutation?

AXIS
Medical Education

- Surgen 2 preguntas importantes de este caso clínico. ¿Deberíamos comenzar con el avelumab antes, tan pronto como se obtenga la respuesta completa? ¿Deberíamos administrar pembrolizumab en pacientes con mutación del *FGFR3*?

The Lack of Biomarkers With Immunotherapy



IHC, immunohistochemistry; MSI, microsatellite instability; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; TIL, tumor-infiltrating leukocytes; TMB, tumor mutation burden.

AXIS
Medical Education

- Esta pregunta es importante en el contexto de la falta de un fuerte biomarcador de respuesta con el uso de la inmunoterapia en el cáncer de vejiga. Actualmente se están investigando muchos biomarcadores en células tumorales, células inmunes, sangre y microambiente.

Questions

- TMB not associated with benefit from pembrolizumab¹

	TMB ≥175 mut/kmo	TMB 175 mut/kmo	TMB <175 mut/kmo	TMB <175 mut/kmo
	Pembro n = 88	Chemo n = 81	Pembro n = 131	Chemo n = 121
ORR, %	34.5	13.1	15.8	14.0
PFS, HR (95% CI)	0.65 (0.42-1.00)	-	1.19 (0.91-1.55)	-
OS, HR (95% CI)	0.66 (0.42-1.04)	-	0.72 (0.55-0.96)	-

Luminal-papillary UC^{2,3}

- Enriched in *FGFR3* alterations
- Low immune infiltration
- Data suggesting low response to ICI



1. Bellmunt et al. *Ann Oncol*. 2020;31:S550.
2. Robertson et al. *Cell* 2017;171:540-556.
3. Siekier-Radke et al. *J Clin Oncol*. 2018; 36:450.
ICI, immune checkpoint inhibitors; TMB, tumor mutation burden; UC, urothelial cancer.

AXIS
Medical Education

► Por ejemplo, la TMB no explica completamente la respuesta a los inhibidores del punto de control inmunitario. Hay una correlación en el ensayo KEYNOTE-045 y KEYNOTE-052, pero no lo suficiente como para implementarlo en la práctica diaria. En cuanto a las mutaciones del *FGFR3*, sabemos que los tumores luminales-papilares, que están enriquecidos en la alteración del gen *FGFR3*, tienen una baja infiltración inmunitaria. Son una especie de desierto inmunitario. Y el análisis retrospectivo sugiere que este tumor responde mal a los inhibidores del punto de control inmunitario. Pero esto es muy debatido, y necesitamos datos prospectivos.

Varying Global Perspectives

Topics for Discussion:

- What nuances exist on how patients with urothelial cancer patients are treated from a global perspective?
- NCCN vs ESMO Guidelines

AXIS
Medical Education

► El manejo de pacientes en el entorno de la metástasis está evolucionando bastante rápido. Pero, por supuesto, el manejo podría ser diferente entre países y continentes. El erdafitinib y el EV están aprobados en EE. UU., pero no en Europa, por ejemplo. Los EE. UU. ya han aprobado el avelumab como mantenimiento; este no es el caso de Europa. Cinco inhibidores del punto de control inmunitario están aprobados en segunda línea por la FDA, solo 3 por la EMA. Pero afortunadamente, las recomendaciones no son tan diferentes entre las guías de la ESMO y la NCCN.

Key Takeaways

- Platinum-based chemotherapy followed by avelumab is the standard of care in late 2020
- Almost all patients should follow this strategy regardless of type of chemo or clinical benefit (SD vs PR/CR)
- PD-L1 inhibitors remain second-line standard of care in for patients with PD
- Test for *FGFR2/3* as soon as possible
- Enfortumab vedotin may change the landscape in first line soon

CR, complete response; PD, progressive disease; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; SD, stable disease.

AXIS
Medical Education

► En conclusión, la quimioterapia a base de platino seguida de avelumab es el tratamiento estándar a finales de 2020. Casi todos los pacientes deben seguir esta estrategia sin importar el tipo de quimioterapia o el beneficio clínico. Los inhibidores de PD-1 y PD-L1 siguen siendo el estándar de segunda línea de atención para los pacientes con PD. Deberían hacerse pruebas de alteración de los genes *FGFR2* o *3* tan pronto como sea posible. Y el enfortumab vedotin puede cambiar el panorama en primera línea pronto.

AXIS

Thank You

Thank you for participating in this activity!

► Gracias por participar en esta actividad. Gracias, otra vez.

REFERENCIAS

- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376:1015-1026.
- Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009;27:4454-4461.
- Bellmunt J, de Wit R, Frader Y, et al. Association of TMB with efficacy of pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with advanced urothelial cancer (UC): results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052. *Ann Oncol*. 2020;31:S550.
- Choueiri TK, Halabi S, Sanford B, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:591-597.
- Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2020;31:1030-1039.
- Choueiri TK, Apolo AB, Powles T, et al. A phase 3, randomized, open-label study of nivolumab combined with cabozantinib vs sunitinib in patients with previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC; CheckMate 9ER). *J Clin Oncol*. 2018;36:TPS4598.
- Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. *Ann Oncol*. 2020;31(suppl 4):S1142-S1215.
- De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012;30:191-199.
- Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 5):V621-V622.
- eUpdate. July 16, 2020. Bladder cancer treatment recommendations. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>.
- European Medicines Agency. June 1, 2018. EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-restricts-use-keytruda-tecentriq-bladder-cancer_en.pdf.
- FDA News Release. November 23, 2015. Nivolumab (Opdivo injection). <http://wayback.archive-it.org/7993/20170111231614/http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm474092.htm>.
- FDA News Release. April 16, 2018. FDA approves nivolumab plus ipilimumab combination for intermediate or poor-risk advanced renal cell carcinoma. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm604685.htm>.
- FDA News Release. April 19, 2019. FDA approves pembrolizumab plus axitinib for advanced renal cell carcinoma. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm636395.htm>.
- FDA News Release. May 14, 2019. FDA approves avelumab plus axitinib for renal cell carcinoma. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-avelumab-plus-axitinib-renal-cell-carcinoma>.
- Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI, et al. Randomized double-blind phase II study of maintenance pembrolizumab versus placebo after first-line chemotherapy in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:1797-1806.
- Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2011;12:211-214.
- Goldberg H. September 21, 2018. Atezolizumab as first-line therapy in patients with cisplatin ineligible locally advanced or metastatic urothelial cancer: efficacy by PD-L1 status over time. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/global-congress-on-bladder-cancer-2018/107030-atezolizumab-as-first-line-therapy-in-patients-with-cisplatin-ineligible-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-efficacy-by-pd-l1-status-over-time.html>.
- Grivas P, Park SH, Voog E, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone with 1L chemotherapy (CTx) for advanced urothelial carcinoma (UC): Subgroup analyses from JAVELIN Bladder 100. *Ann Oncol*. 2020;31:S550-S550.
- Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27:5794-5799.
- Lee C-H, Shah AY, Hsieh J, et al. Phase II trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) for disease progression after PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC). *J Clin Oncol*. 2020;38(15):5008.
- Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381:338-348.
- Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:3119-3125.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115-124.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1803-1813.
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290.
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1103-1115.
- Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:1370-1385.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. V6.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc.
- NCCN Guidelines®. Kidney Cancer, Version 1.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
- Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:51-64.

REFERENCIAS

- Plimack ER, Rini BI, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): updated analysis of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):5001.
- Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383:1218-1230.
- Powles T, Park SH, Caserta C, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. *J Clin Oncol*. 2020;38:LBA1.
- Powles T, Duran I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748-757.
- Powles T, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC): phase III KEYNOTE-426 study. *J Clin Oncol*. 2019;37: abstract 543.
- Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:267-296.
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1116-1127.
- Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171:540-556.
- Rosenberg J, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-1920.
- Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. 2019;37:2592-2600.
- Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:312-322.
- Siefker-Radtke AO, Necchi A, Rosenbaum E, et al. Efficacy of programmed death 1 (PD-1) and programmed death 1 ligand (PD-L1) inhibitors in patients with FGFR mutations and gene fusions: results from a data analysis of an ongoing phase 2 study of erdafitinib (JNJ-42756493) in patients (pts) with advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol*. 2018; 36:450.
- Spranger S, Gajewski TF. Impact of oncogenic pathways on evasion of antitumour immune responses. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:139-147.
- Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:50-54.
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1061-1068.
- Tannir NM, Frontera OA, Hammers HJ, et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl 7S): abstract 547.
- US Food & Drug Administration. July 5, 2018. FDA limits the use of Tecentriq and Keytruda for some urothelial cancer patients. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-limits-use-tecentriq-and-keytruda-some-urothelial-cancer-patients>.
- Valderrama BP, Gauna C, Marin AP, et al. Phase II multicenter, randomized study to evaluate efficacy and safety of avelumab with gemcitabine/carboplatin (CG) vs CG alone in patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma (mUC) who are ineligible to receive cisplatin-based therapy. *Ann Oncol*. 2020;31:S1142-S1215.
- von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000;18:3068-3077.
- von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:4602-4608.
- Vuky J, Balar AV, Castellano DE, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-052: a single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol*. 2018;36:4524.

Acerca de AXIS Medical Education, Inc.

AXIS Medical Education, Inc. es una empresa de educación continua de servicio completo que diseña e implementa actividades educativas en vivo, basadas en la web y en impresiones para profesionales de la salud. AXIS brinda oportunidades convenientes para involucrar a los estudiantes en función de sus preferencias de aprendizaje individuales, a través de un espectro completo de ofertas educativas.

El liderazgo ejecutivo de AXIS combina 75 años de experiencia en teoría del aprendizaje de adultos, diseño/ implementación/evaluación de planes de estudios, estándares de acreditación de educación continua y planificación y logística de reuniones médicas. Nuestro equipo tiene un profundo conocimiento de las pautas que rigen la supervisión de la industria de la educación médica para garantizar el cumplimiento de todas las actividades. AXIS cuenta con un equipo experimentado de expertos médicos y científicos, redactores médicos, directores de proyectos, planificadores de reuniones y profesionales de logística. Nuestro equipo está dedicado a satisfacer las necesidades educativas insatisfechas de los profesionales de la salud, con el objetivo de mejorar los resultados de los pacientes.

AXIS cree que las asociaciones son cruciales en nuestra misión de brindar educación médica oportuna, relevante y de alta calidad a los profesionales de la salud. Con este fin, AXIS se asocia con otras organizaciones y proveedores acreditados para ofrecer experiencia adicional y ayudar a expandir el acceso a nuestras intervenciones educativas. AXIS también se asocia con numerosas organizaciones de defensa de los pacientes para brindar educación al paciente y recursos para cuidadores recomendados en áreas de enfermedades específicas. AXIS encuentra valor en estas asociaciones porque complementan nuestro plan de estudios clínico básico con recursos complementarios validados y relevantes para médicos que están ocupados, y sus pacientes.

La misión de AXIS es mejorar el conocimiento, las habilidades, la competencia y el desempeño del equipo de atención médica interprofesional para garantizar que los pacientes reciban una atención de calidad, lo que resulta en mejores resultados para los pacientes. Involucramos a los profesionales de la salud en actividades educativas certificadas, equitativas, científicamente rigurosas y dirigidas por expertos, diseñadas para fomentar el aprendizaje permanente que se puede aplicar a la práctica clínica y la atención centrada en el paciente. Para obtener más información y conocer nuestras ofertas educativas actuales, visítenos en línea en www.AXISMedEd.com.

