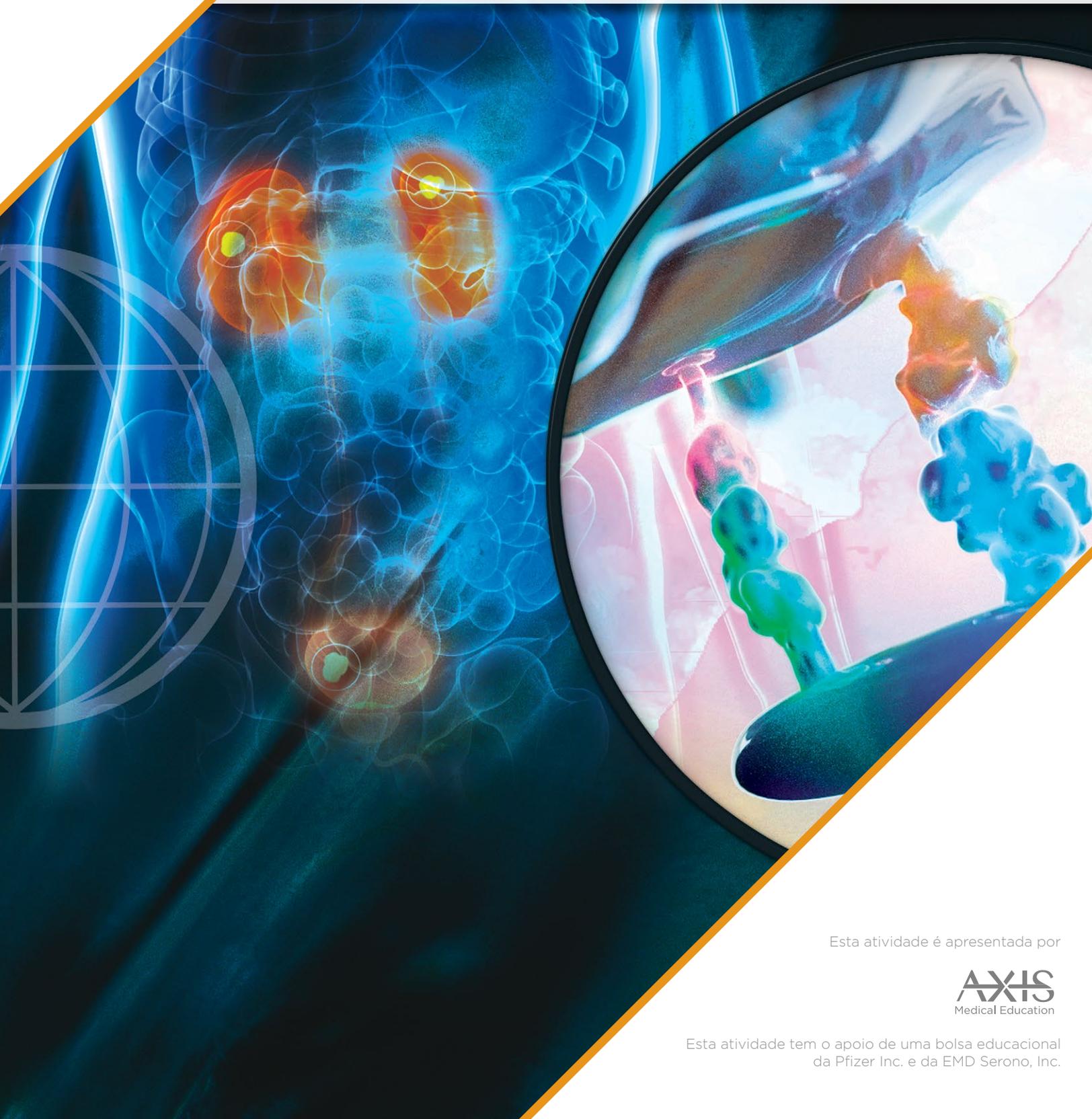


Princípios e estratégias práticas para imunoterapia em malignidades geniturinárias

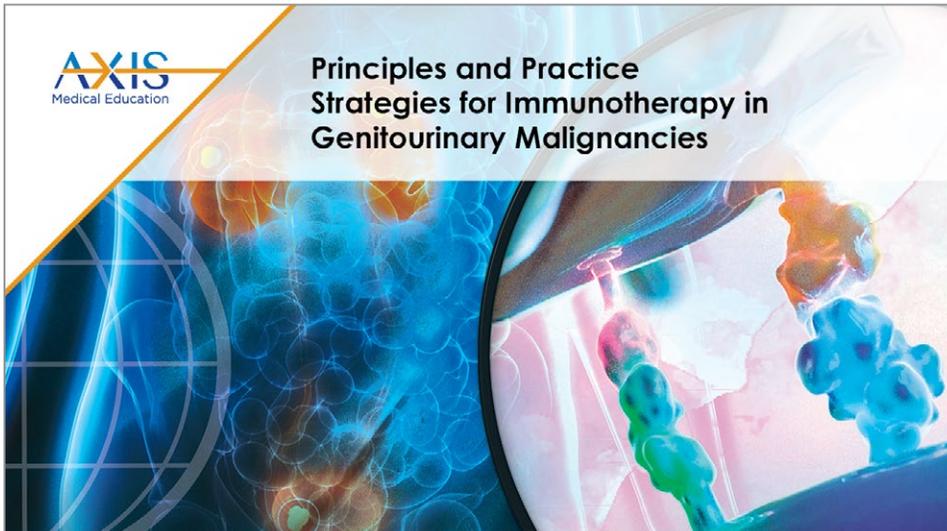
A transcrição foi editada para fins de estilo e legibilidade,
abrangendo todos os slides da apresentação



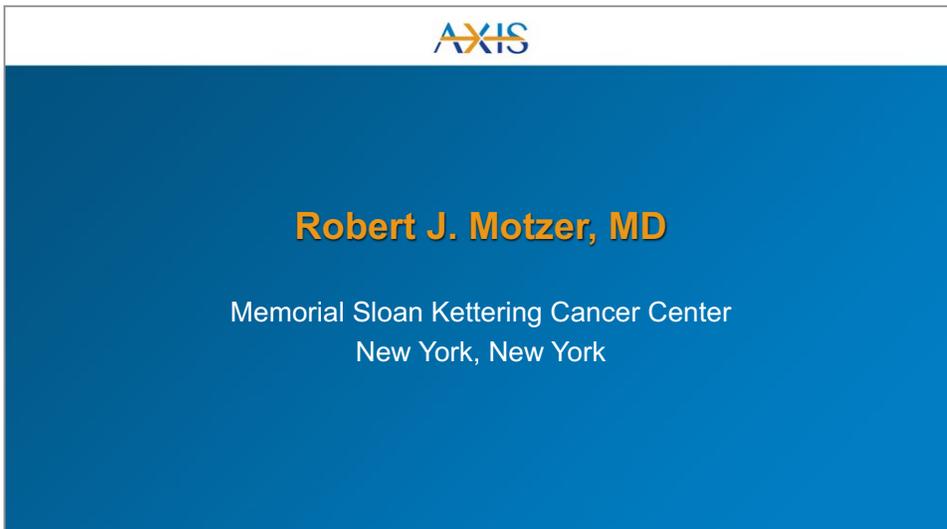
Esta atividade é apresentada por

Princípios e estratégias práticas para imunoterapia em malignidades geniturinárias

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



- ▶ **Robert J. Motzer, MD** Olá, e bem-vindo(a) a esta atividade educacional intitulada *Princípios e estratégias práticas para imunoterapia em malignidades geniturinárias*.



- ▶ Eu sou o dr. Robert Motzer, presidente da Jack e Dorothy Byrne em Oncologia clínica e chefe da seção de câncer renal no Departamento de medicina do 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.

- ▶ Aqui está uma isenção de responsabilidade e divulgação indicando que podemos estar discutindo o uso off label de agentes aprovados ou que estão em desenvolvimento.

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



- ▶ Aqui estão minhas informações de divulgação financeira.

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

- ▶ E esses são os objetivos de aprendizagem para esta atividade.

AXIS

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

- ▶ Este programa abordará o carcinoma de células renais. E a prioridade é uma atualização no tratamento de primeira linha para RCC metastático, bem como alguns dos novos alvos e estratégias.

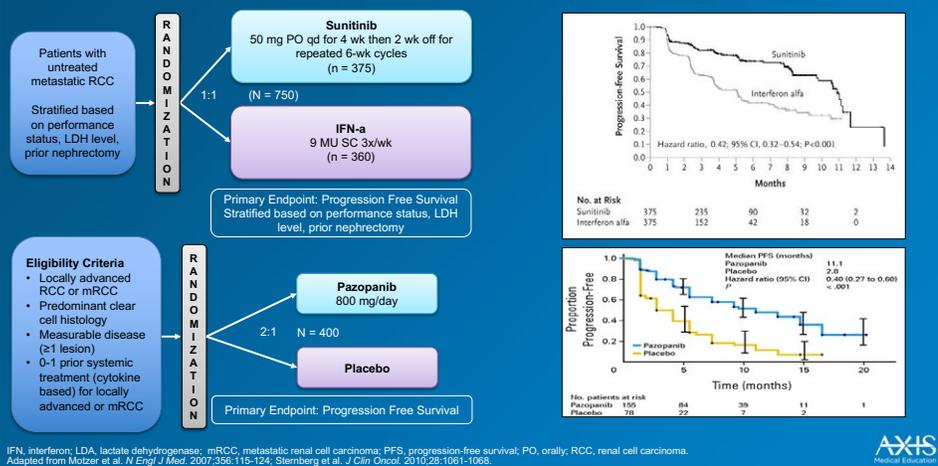
Topics for Discussion

- o Rationale for immunotherapy combination approaches in RCC
- o 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
- o Practical application case: how do these immunotherapy combinations fit among other targeted therapy options in the first line?

AXIS
Medical Education

- ▶ Os tópicos para discussão incluem a justificativa para abordagens de combinação de imunoterapia em RCC; opções atuais de tratamento de primeira linha; evidências de suporte e recomendações de diretrizes, incluindo nivolumabe mais ipilimumabe, pembrolizumabe mais axitinibe, avelumabe mais axitinibe; e algumas das evidências emergentes para nivolumabe mais cabozantinibe. Haverá também um caso de aplicação prático.

Sunitinib and Pazopanib Are Standards in First-Line RCC



AXIS
Medical Education

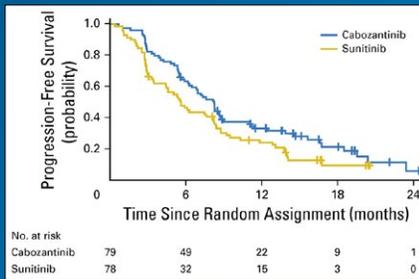
- ▶ Historicamente, o carcinoma de células renais tem sido um dos cânceres mais difíceis de tratar, principalmente na era da quimioterapia. O verdadeiro avanço nesta doença surgiu como uma melhor compreensão da biologia subjacente com a importância do gene VHL na patogênese de um carcinoma de células claras do rim. Como resultado disso, foram desenvolvidos medicamentos direcionados que eram antagonistas do receptor de VEGF. E como

resultado desses agentes direcionados, realmente o tratamento foi transformado.

Nós nos referimos a isso como a era da terapia direcionada no RCC. E dois dos líderes que dominaram o tratamento de primeira linha foram sunitinibe e pazopanibe. Começando por volta de 2006 e se estendendo até recentemente, a base para a terapia de primeira linha era qualquer um desses dois medicamentos direcionados - sunitinibe ou pazopanibe.

Havia outros agentes direcionados que também foram avaliados inicialmente em pacientes já antes tratados e, em seguida, alguns na terapia de primeira linha. E assim, há uma infinidade de agentes direcionados que foram aprovados para o tratamento do câncer renal. E, na maior parte, nossas estratégias de gerenciamento têm sequenciado esses 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)	

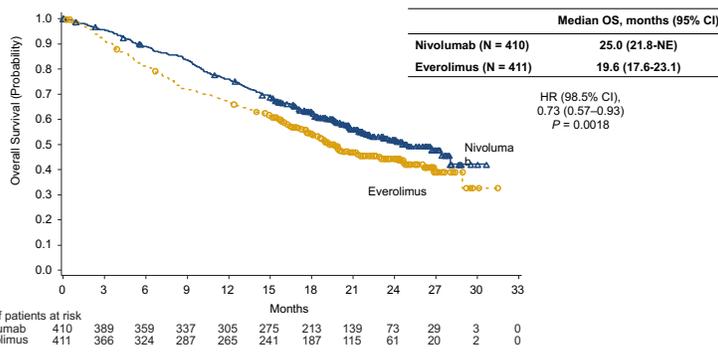
PFS, progression-free survival.
Choueiri et al. *J Clin Oncol*. 2017;35:591-597.

AXIS
Medical Education

► Vários deles também foram examinados na terapia de primeira linha. E cabozantinibe é um deles. Foi aprovado com base em um grande ensaio de fase 3 denominado estudo METEOR em comparação com o everolimo.

Mas a eficácia parecia promissora e foi comparada ao sunitinibe neste ensaio clínico randomizado de primeira linha de fase 2, mostrando eficácia superior e um perfil de toxicidade semelhante.

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.

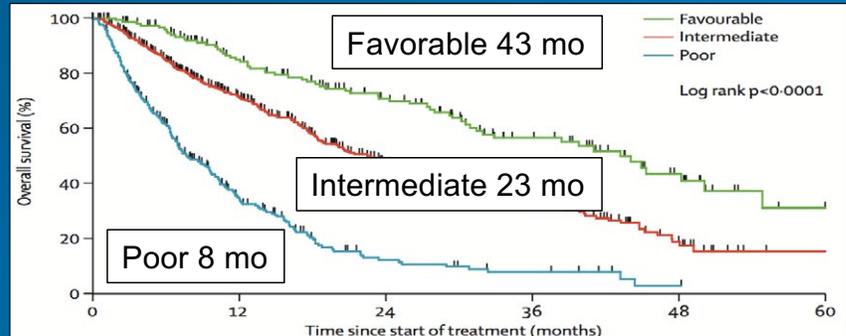
AXIS
Medical Education

► Entretanto, a situação realmente mudou, com o advento e o estudo de imunoterapias direcionadas ou inibidores de PD-1. O primeiro desses agentes que foi estudado e levado ao padrão de tratamento para o carcinoma de células renais foi o nivolumabe.

No ensaio CheckMate 025, o nivolumabe foi comparado ao everolimo e mostrou uma taxa de resposta mais alta, melhor sobrevida geral, bem como melhor perfil de toxicidade e qualidade de vida. E isso realmente inaugurou a era da imunoterapia para o tratamento do carcinoma de células renais.

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

▶ Ao escolher os tratamentos de primeira linha para RCC, é importante compreender os agrupamentos de estratificação de risco que foram desenvolvidos para esta doença. O primeiro que foi desenvolvido foi chamado de grupo de risco MSKCC e identificou e estratificou os pacientes em risco favorável, intermediário e baixo com base em cinco fatores diferentes.

Isso foi modificado depois que esses fatores e vários outros foram desenvolvidos e executados em pacientes que foram tratados com terapia direcionada. E assim, o mais moderno é o IMDC, que é mostrado aqui. Existem seis fatores de risco diferentes para uma sobrevida curta. Os pacientes são agrupados nessas três categorias (favorável, intermediário e baixo) com base no número de grupos de risco.

E você pode ver à direita, a sobrevida geral realmente separa em relação a esses três grupos de risco diferentes. É importante porque esses agrupamentos foram usados na estratificação de ensaios clínicos e também agora são usados na escolha de terapias para pacientes com carcinoma de células claras em tratamento de primeira linha.

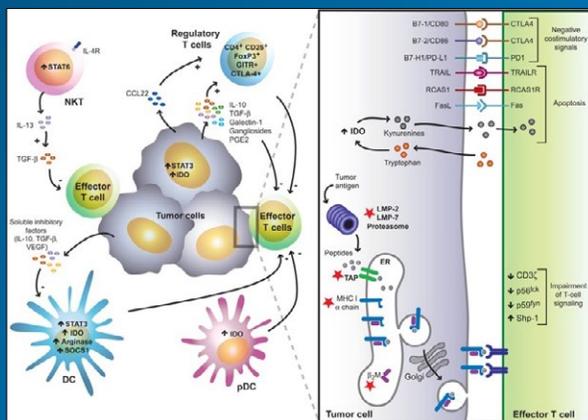
Immunotherapy Combinations For First-Line Clear-Cell RCC

Nivolumab Plus Ipilimumab
Axitinib Plus Pembrolizumab
Axitinib Plus Avelumab

▶ Nos últimos anos, houve três combinações diferentes de imunoterapia que foram estudadas em grandes ensaios de fase 3 em carcinoma de células claras. Eles receberam aprovação regulatória e agora constituem nosso principal arsenal para o tratamento de primeira linha para o carcinoma de células claras.

Nivolumabe mais ipilimumabe são duas terapias com inibidores de checkpoint; portanto, isso geralmente é conhecido como terapia IO combinada. O axitinibe é um inibidor da tirosina quinase que foi desenvolvido na terapia de segunda linha e é combinado com um inibidor da PD-1, o pembrolizumabe. E o terceiro estudo, o axitinibe é combinado com o avelumabe, que é um inibidor de PD-L1.

Immune Recognition



▶ Este diagrama enfatiza os diferentes mecanismos de ação dessas drogas no tratamento do câncer renal. Basicamente, eles têm como alvo PD-1 ou PD-L1 e, ao fazer isso, aumentam a vigilância imunológica de seu próprio sistema imunológico para direcionar o câncer e fazer com que seu próprio sistema imunológico reconheça o tumor e seja capaz de combatê-lo.

O ipilimumab é um composto relacionado. É chamado de inibidor de CTLA-4, que possui um mecanismo de ação semelhante.

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

► O nivolumabe foi o primeiro homologado, sendo autorizado para o seu uso em pacientes submetidos anteriormente à terapia antiangiogênica como monoterapia.

O nivolumabe mais ipilimumabe foi aprovado em

abril de 2018 com base no ensaio CheckMate 214 e sua aprovação foi principalmente em pacientes de risco intermediário e baixo que não foram tratados anteriormente.

Pembrolizumabe mais axitinibe seguiu isso com o

KEYNOTE 426 e é aprovado para o tratamento de primeira linha de pacientes com CCR avançado, assim como avelumabe mais axitinibe pelo ensaio 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

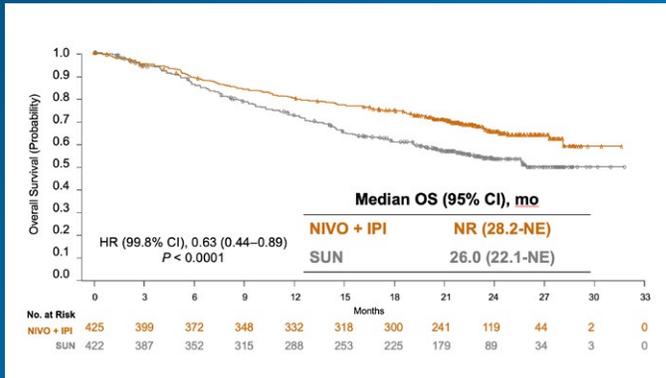
▶ Então, vamos dar uma olhada nesses três ensaios diferentes de fase 3 que mudaram a maneira como tratamos o RCC. Este slide resume alguns dos detalhes dos ensaios - os ensaios CheckMate 214, KEYNOTE-426 e JAVELIN Renal 101 de fase 3.

Você pode ver que todos esses ensaios são grandes - mais de 800 pacientes. Eles incluíram pacientes de todos os três grupos de risco diferentes,

embora o CheckMate 214 tenha um número modesto, uma vez que o desfecho primário foi direcionado a esses pacientes. Todos eles incluem alguns pacientes com tumores positivos para PD-L1, embora seja claro a partir desses dados que a metodologia foi diferente para cada um desses estudos na determinação da positividade de PD-L1.

Os desfechos primários para o CheckMate 214 foram taxa de resposta objetiva, PFS e OS em pacientes de risco intermediário e baixo. No KEYNOTE-426, foi tanto a sobrevida geral quanto a PFS. E em axitinibe mais avelumabe JAVELIN Renal 101, foi OS e PFS como desfechos coprimários, especificamente na população positiva de PD-L1. Os três ensaios alcançaram seus objetivos primários.

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

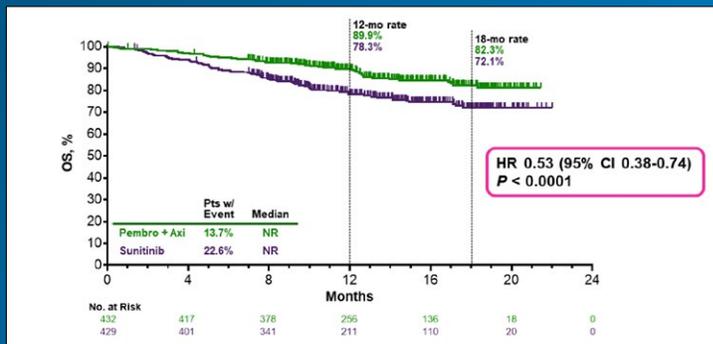


IPI, ipilimumab; OS, overall survival; NE, not estimable; NIVO, nivolumab; SUN, sunitinib.
Escudier et al. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 5):V621-V622; Motzer et al. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277–1290.

AXIS
Medical Education

- ▶ Aqui vemos o CheckMate 214, que atendeu aos objetivos primários de taxa de resposta objetiva, bem como sobrevida geral. A razão de risco foi de 0,63 em favor do nivolumabe mais ipilimumabe com um forte benefício baseado na sobrevida geral. A taxa de resposta também foi maior.

KEYNOTE 426: Axitinib Plus Pembrolizumab vs Sunitinib: Overall Survival

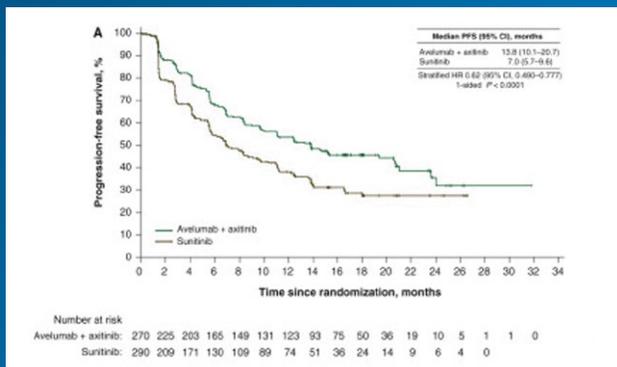


Adapted from Rini et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1116-27.

AXIS
Medical Education

- ▶ No KEYNOTE-426, ambos os desfechos primários foram alcançados. A sobrevida livre de progressão foi melhorada com pembrolizumabe mais axitinibe e também a sobrevida geral mostrada aqui. Portanto, tanto o KEYNOTE-426 quanto o CheckMate 214 mostraram benefícios na sobrevida geral.

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

- Em contraste, JAVELIN Renal 101 atingiu o seu desfecho primário ao mostrar uma melhoria na sobrevida livre de progressão no grupo PD-L1 positivo, bem como no grupo geral. Mas não houve um benefício demonstrado na sobrevida geral. O benefício de sobrevida geral foi bastante imaturo no relatório e continua a amadurecer.

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

- Aqui está um resumo dos resultados de alto nível para esses diferentes ensaios, e os destaques são a porcentagem de respostas completas. Com CheckMate 214, é mais de 10%, o que é bastante notável e é uma métrica importante para muitos em termos de resposta completa. Para KEYNOTE-426, a taxa de resposta é de quase 60%; de modo que é

caracterizado por uma taxa de resposta muito alta. E ambos os estudos, conforme apresentado aqui, mostraram benefícios na sobrevida geral.

Para sobrevida livre de progressão, o desfecho primário não foi encontrado com CheckMate 214, mas foi encontrado com KEYNOTE-426.

O JAVELIN Renal 101 também mostrou uma alta taxa de resposta, um benefício na sobrevida livre de progressão, mas foi um pouco diferenciado dos outros por causa da falta de benefício na sobrevida.

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

► Podemos comparar esses dois ensaios reconhecendo a existência de limitações nas comparações entre ensaios, e essas são mostradas aqui para os pacientes de riscos intermediário e baixo. O KEYNOTE 426 está à esquerda e o CheckMate 214 agora está à direita. Você pode ver que as taxas de resposta são quase as

mesmas com pembrolizumabe mais axitinibe e com nivolumabe mais ipilimumabe - talvez um pouco mais altas com pembrolizumabe mais axitinibe.

Os respondedores completos parecem um pouco mais elevados com nivolumabe mais ipilimumabe. A sobrevida

livre de progressão é quase a mesma com ambos nesta população. E ambos mostram uma melhora muito boa na sobrevida geral.

Portanto, do ponto de vista da eficácia, esses dois combinam muito bem nos pacientes de riscos intermediário e baixo.

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

► A diferença que vimos estava no grupo de risco favorável. No grupo de risco favorável, a taxa de resposta permanece alta com pembrolizumabe mais axitinibe - maior do que sunitinibe. A sobrevida livre de progressão é mais longa, mas a sobrevida, embora seja mais longa com pembrolizumabe mais axitinibe, o intervalo de confiança de 95% se estende bem mais de 1 em comparação com sunitinibe.

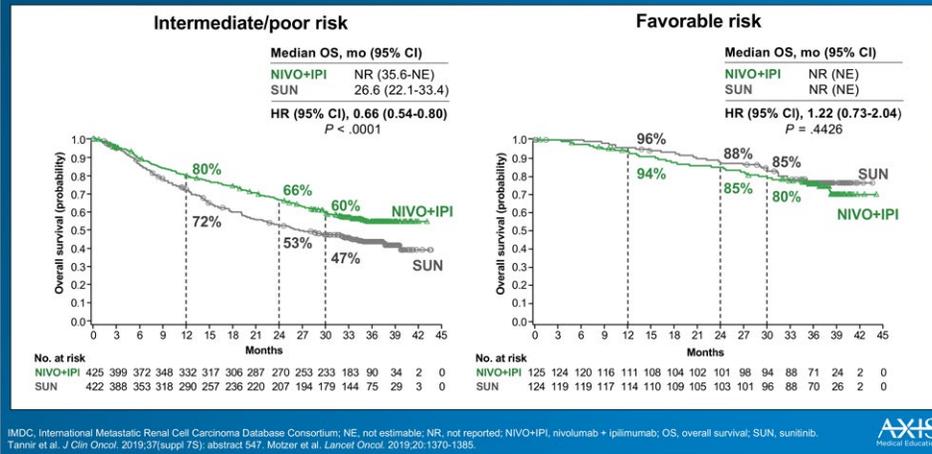
Com CheckMate 214, vemos um padrão diferente. E

essa é a taxa de resposta foi realmente maior com sunitinibe em comparação com nivolumabe mais ipilimumabe. E a sobrevida livre de progressão foi mais longa. Houve também uma tendência precoce de melhora na sobrevida geral com sunitinibe em comparação com nivolumabe mais ipilimumabe. Embora, novamente, os intervalos de confiança de 95% estejam sobrepostos.

Portanto, para muitos, pembrolizumabe mais axitinibe

é a escolha preferida para pacientes com tumores de risco favorável em comparação com nivolumabe mais ipilimumabe. Mas vamos dar uma olhada no acompanhamento de longo prazo e na toxicidade também. Então, vamos dar uma olhada nos resultados atualizados com CheckMate 214, uma vez que esse estudo foi lido antecipadamente e um acompanhamento mais longo está disponível.

CheckMate 214: Updated OS by IMDC Risk

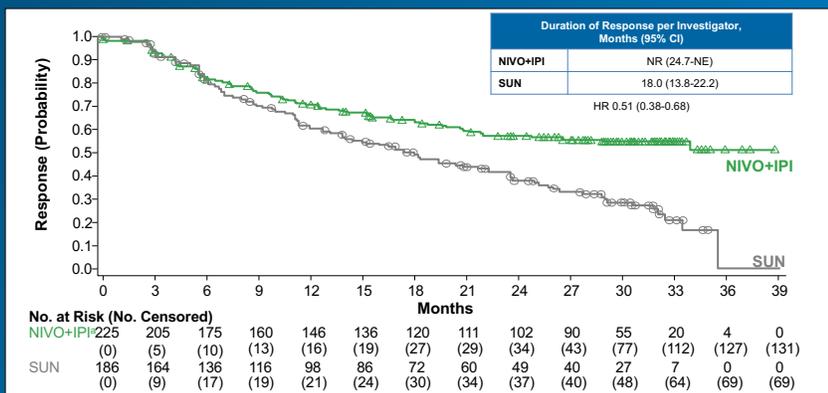


▶ Com os resultados atualizados, o benefício de sobrevida para nivolumabe mais ipilimumabe nos pacientes de riscos intermediário e baixo é mantido. Vemos no risco favorável de que a sobrevida começa a se equilibrar entre os dois braços e seja muito semelhante com um seguimento mais longo.

O que alguns destacaram é o fato de que os pacientes de risco favorável têm uma sobrevida de longo prazo, independentemente do tratamento oferecido, e que esses pacientes, em sua maioria, podem receber vários regimes sequencialmente ao longo do tempo. Portanto, se um programa funcionar, os pacientes continuam com ele. Caso contrário, o paciente pode mudar para um programa alternativo diferente.

Portanto, com base nesses dados, há defensores do ipilimumabe/nivolumabe no grupo de risco favorável também porque a sensação é de que, se o paciente não responder ao ipilimumabe/nivolumabe, ele poderá receber terapia sequencial direcionada ao VEGF.

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

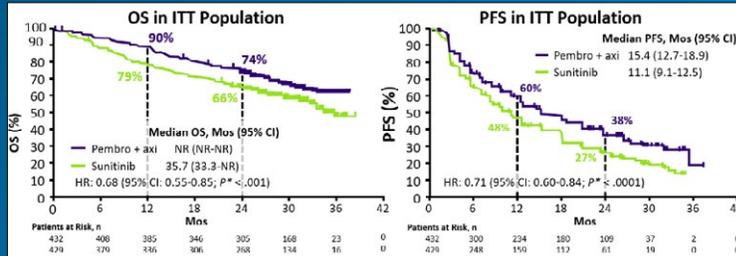


*Characterization of response kinetics could not be calculated for 2 intermediate/poor-risk partial responders to NIVO+IPI due to missing date of partial response.
ITT, intention to treat; NE, not estimable; NIVO+IPI, nivolumab + ipilimumab; SUN, sunitinib.
Motzer et al. Lancet Oncol 2019;20:1370-1385.

▶ Um dos destaques do nivolumabe mais ipilimumabe que se tornou aparente com o acompanhamento de longo prazo é que as respostas a isso podem ser duráveis. Portanto, o benefício de longo prazo é uma marca registrada do tratamento com nivolumabe associado ao ipilimumabe. Aqui é mostrada a duração da resposta. E o fato de que a curva à direita começa a se achatar, o que significa que os pacientes permanecem em uma resposta durável com este programa.

KEYNOTE-426: Pembrolizumab + Axitinib in Treatment-Naive 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)



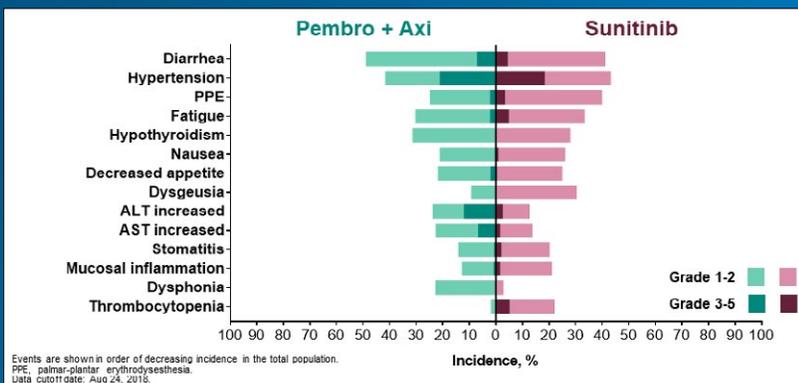
axi, axitinib; ITT, intention to treat; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RCC, renal cell carcinoma. Adapted from Plimack et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):5001.

AXIS
Medical Education

► Para o pembrolizumabe mais axitinibe ou as combinações de TKI mais IO, os ensaios foram feitos mais tarde e, portanto, não temos muito acompanhamento, mas estamos começando a ter um acompanhamento mais longo em alguns desses programas. E é mostrado aqui uma atualização do estudo KEYNOTE-426. Isso mostra que o benefício de sobrevida é mantido conforme mostrado à esquerda para pembrolizumabe mais axitinibe em relação ao sunitinibe. E à direita, vemos a sobrevida livre de progressão.

Há um benefício geral, mas o que ainda não vimos é esse nivelamento dessa cauda da curva mostrando uma manutenção da resposta e manutenção da sobrevida livre de progressão. E então, isso é o que vimos ao longo do tempo com nivolumabe mais ipilimumabe. E uma avaliação posterior, um acompanhamento mais longo precisa ser visto com os tratamentos IO/TKI para ver se podemos obter o mesmo tipo de benefício a longo prazo.

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



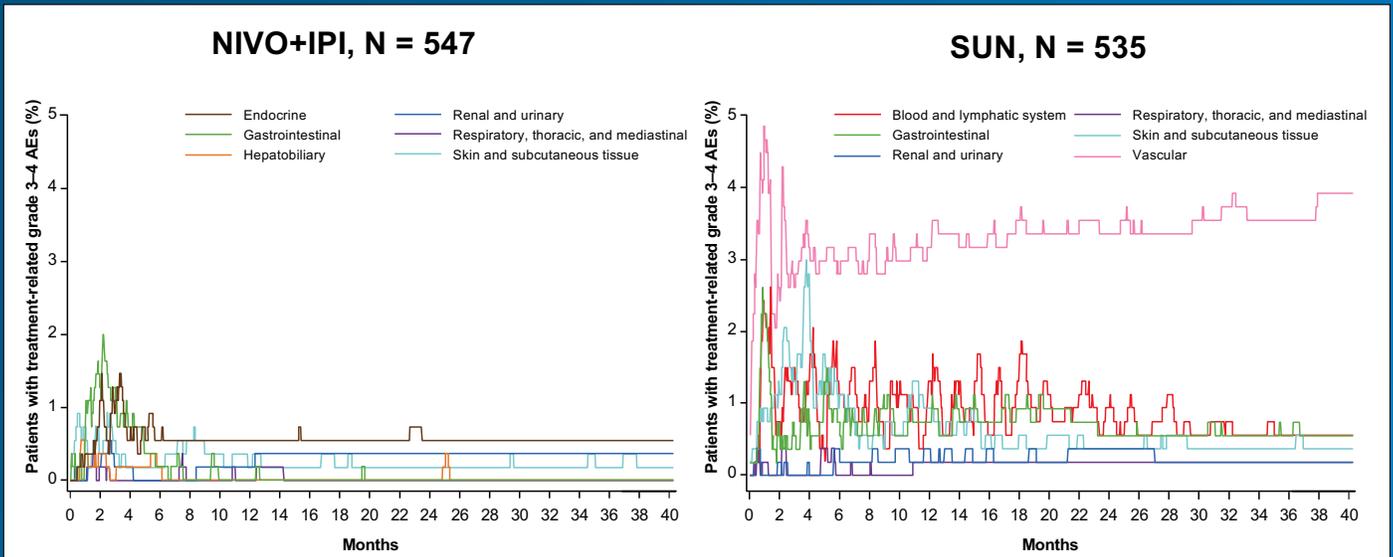
Events are shown in order of decreasing incidence in the total population. PPE, palmar-plantar erythrodysesthesia. Data cutoff date: Aug 24, 2015.

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

► Comparando os dois regimes, os perfis de toxicidade são bastante diferentes. Este é um gráfico de tornado que mostra o perfil de toxicidade para pembrolizumabe mais axitinibe em comparação com sunitinibe. E na maior parte, as toxicidades para esta combinação IO/TKI são impulsionadas pelo TKI. As toxicidades são bastante controláveis. Estamos muito acostumados a gerenciar toxicidades de TKI.

Checkmate 214: Treatment-Related AEs Over Time



- 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

▶ Com nivolumabe mais ipilimumabe, o perfil de toxicidade é bem diferente. São essencialmente todos esses efeitos colaterais relacionados ao sistema imunológico que vemos com as terapias IO que imitam distúrbios autoimunes. Na maioria dos casos, a maioria desses efeitos colaterais imunológicos ocorrem no início da fase de indução, quando o paciente está

recebendo ipilimumabe mais nivolumabe. E então, uma vez que isso é passado, nós vemos isso mesmo depois que a terapia pode ser interrompida. Mas, na maioria das vezes, são muito incomuns.

Entretanto, eles podem ser difíceis de diagnosticar e difíceis de controlar com esteróides em altas doses. Às vezes, alguns desses, como colite, requerem

hospitalização. Portanto, você pode ver que o perfil de toxicidade é realmente bastante diferente entre essas combinações IO/IO mostradas aqui com nivolumabe mais ipilimumabe e combinações de TKI/IO.

Na maior parte, a carga de toxicidade é inicial com IO/IO, e com IO/TKI, ocorre mais tarde com toxicidades crônicas, como diarreia.

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 também destacou as toxicidades de avelumabe mais axitinibe em comparação com sunitinibe. E você pode ver aqui também, semelhante ao axitinibe mais pembrolizumabe, as toxicidades comuns são diarreia, hipertensão, toxicidade cutânea, disfonia e estomatite. E todos eles estão principalmente relacionados ao axitinibe TKI.

Parece haver algum aprimoramento também para as toxicidades relacionadas a TKI quando eles são combinados com uma terapia IO. Entretanto, essas combinações são geralmente bem toleradas no manejo e são superadas pelo benefício terapêutico para esses 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

▶ A NCCN define diretrizes para o tratamento do câncer renal. E estes são alguns dos mais recentes para terapia de primeira linha. Eles estão separados por risco. Portanto, para risco favorável, os regimes preferidos são axitinibe mais pembrolizumabe. Pazopanibe e sunitinibe ainda estão listados como regimes preferidos com base no nível de evidência pelo qual esses medicamentos foram

aprovados, mas na maioria dos casos, para pacientes com tumores de risco intermediário e baixo em particular e muitos com risco favorável, como mostrado aqui, recomendamos uma terapia IO em combinação com um TKI.

Entretanto, outras opções são ipilimumabe mais nivolumabe com base no benefício de qualidade de vida com este regime, com base no benefício de longo prazo, com base no

fato de que pacientes de risco favorável geralmente podem receber múltiplos regimes.

Nos níveis baixo e intermediário, você pode ver que há dois concorrentes principais para os regimes preferenciais, e esses são ipilimumabe mais nivolumabe e axitinibe mais pembrolizumabe. E ambos têm seus benefícios e desvantagens relativos em comparação um com o outro.

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

▶ Com relação aos dados mais recentes, CheckMate 9ER foi um ensaio randomizado de fase 3 que recentemente foi lido. Ele foi apresentado na reunião anual ESMO em 2020. Este foi um grande ensaio de fase 3 que também analisou tumores de células claras que não foram tratados anteriormente e comparou a combinação

IO/TKI de nivolumabe mais cabozantinibe em comparação com sunitinibe.

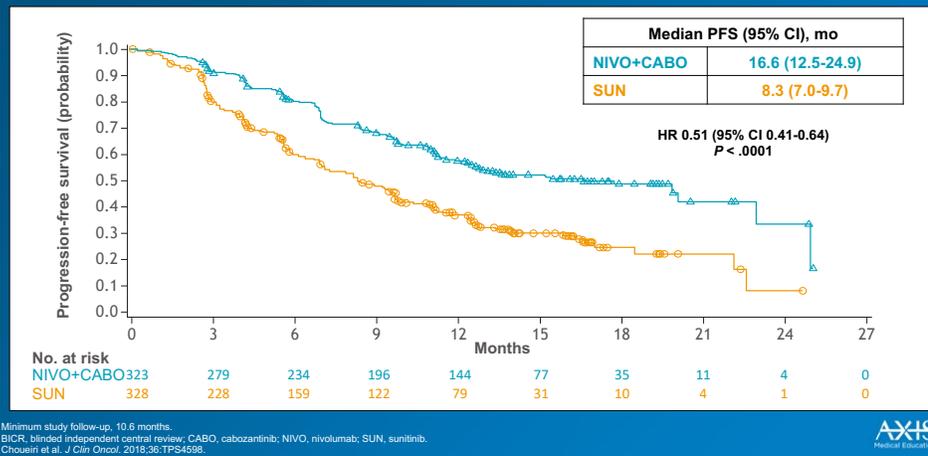
Portanto, em certos aspectos, isso reflete os estudos JAVELIN 101 e KEYNOTE-426 ao comparar uma combinação IO/TKI com o sunitinibe.

Os desfechos primários foram a sobrevida livre de progressão, e a resposta

geral e a segurança foram os principais objetivos secundários.

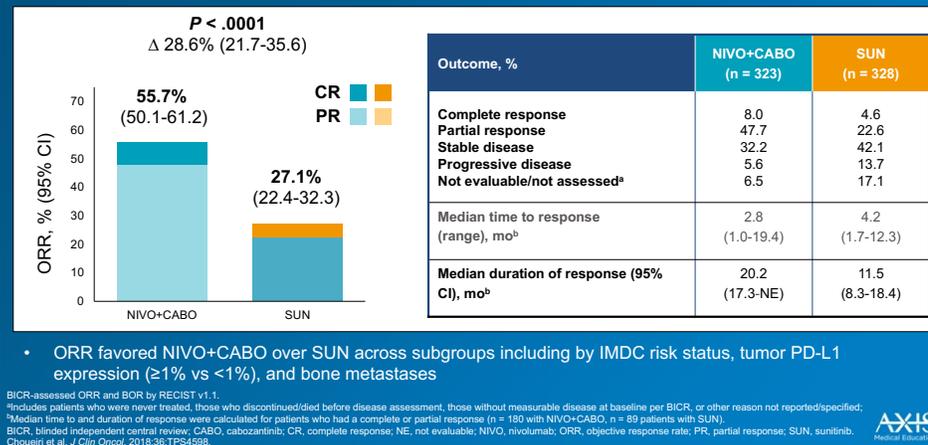
Você notará aqui no regime que cabozantinibe é administrado em uma dose mais baixa do que a aprovada em monoterapia. Na monoterapia, cabozantinibe é administrado com 60 mg, onde foi administrada uma dose inferior de 40 mg.

CheckMate 9ER: Progression-free Survival per BICR



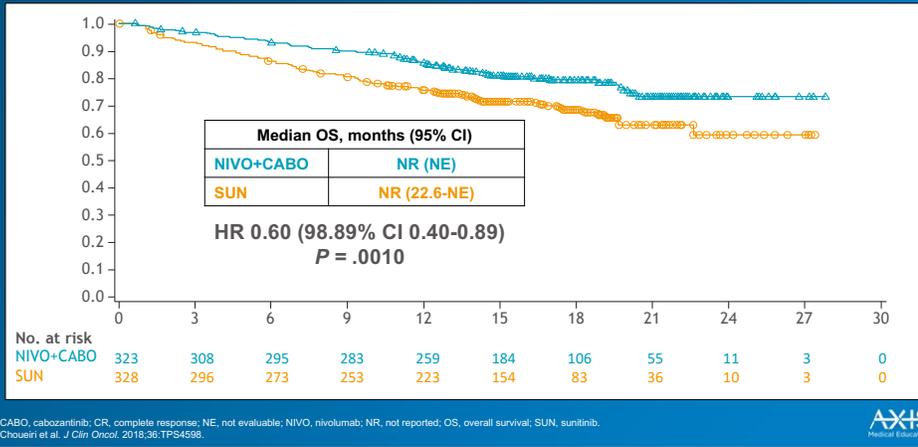
Este ensaio atingiu seu desfecho primário, mostrando melhora na sobrevida livre de progressão em comparação ao sunitinibe. A mediana é realmente notável em 16,6 meses para nivolumabe mais cabozantinibe. E a taxa de risco era muito forte a favor dessa combinação e estatisticamente significativa.

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



A taxa de resposta foi o dobro com cabozantinibe mais nivolumabe em comparação com sunitinibe. Também foram observadas algumas respostas completas com nivolumabe mais cabozantinibe com uma taxa de RC de cerca de 8%. Esses dados são novos e garantem um acompanhamento mais longo para avaliar melhor a duração da resposta e a sobrevida livre de progressão, mas, certamente, a duração média da resposta de 20 meses aqui é realmente muito encorajadora.

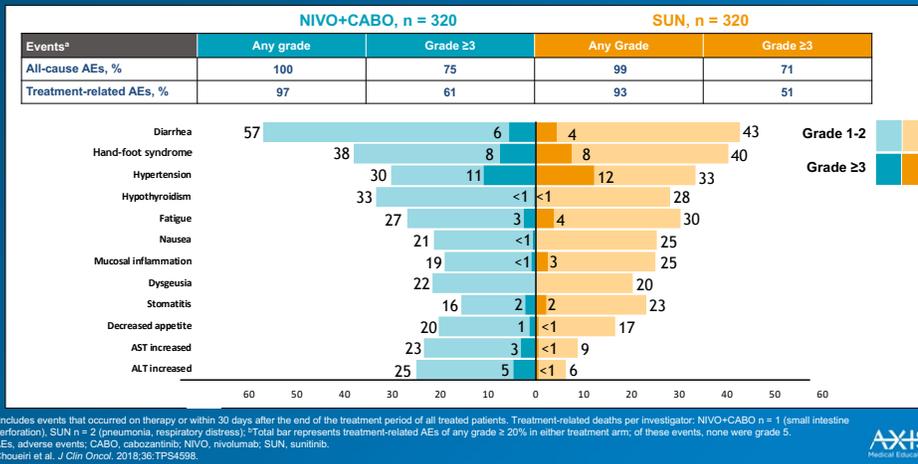
CheckMate 9ER: Nivolumab Plus Cabozantinib vs Sunitinib Overall survival



► Mais notavelmente, este ensaio também atingiu o objetivo secundário de sobrevida geral, conforme mostrado aqui, com um benefício para nivolumabe mais cabozantinibe em relação ao sunitinibe e uma taxa de risco de 0,60.

CheckMate 9ER: Safety Summary

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



► O resumo de segurança é mostrado aqui por este gráfico de tornado. No geral, esta combinação parece relativamente bem tolerada com um perfil de toxicidade semelhante ao que vimos com as outras combinações TKI/IO. Observe, neste estudo, que cabozantinibe foi administrado em uma dose ligeiramente mais baixa do que a dose completa em 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, metástases; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; PFS, progression-free survival.



▶ Esta é uma comparação desses quatro ensaios de fase 3. Três dos quatro resultaram em aprovação regulatória para suas combinações - pembrolizumabe mais axitinibe, nivolumabe mais ipilimumabe e avelumabe mais axitinibe. Cabozantinibe mais nivolumabe permanece sob investigação. Mas prevemos que receberá a aprovação regulamentar em 2021 com base na força dos dados para sobrevida livre de benefícios e progressão e sobrevida geral em relação ao sunitinibe.

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								
ITT	16.6	8.3	15.1	11.1	12.4	12.3	13.3	8.0
	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								
ITT	NR	NR	NR	NR	NR	32.9	NE	NE
	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.



▶ Os resultados são resumidos e mostrados aqui entre todos esses quatro ensaios de fase 3, que realmente mudaram a forma como tratamos o câncer renal na terapia de primeira linha e continuamos a fazer mudanças. Essas combinações mostraram melhora na sobrevida livre de progressão, na sobrevida geral e nas taxas de resposta, conforme visto anteriormente.

CheckMate 9ER mostrou um benefício na sobrevida livre de progressão e sobrevida geral. Benefícios do KEYNOTE-426 na sobrevida livre de progressão e sobrevida geral para pembrolizumabe mais axitinibe. CheckMate 214 não mostrou um benefício claro na sobrevida livre de progressão no início, mas, com o passar do tempo, parece haver um benefício para ipilimumabe mais nivolumabe na sobrevida livre de progressão, bem como dados atualizados não mostrados aqui, mas um benefício claro na sobrevida geral. E JAVELIN Renal 101, há uma melhora na sobrevida livre de progressão, mas ainda não observada na sobrevida geral.

Comparison of Phase 3 Trials

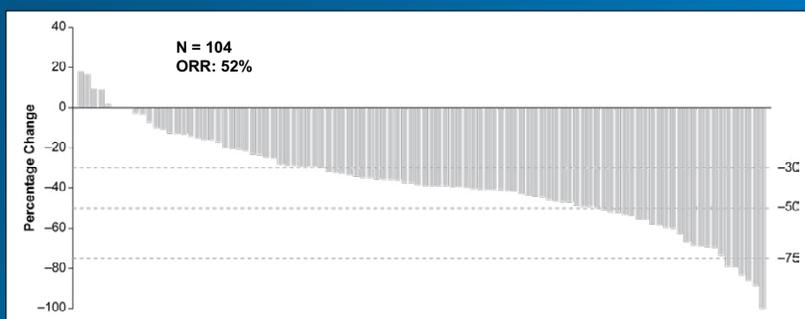
Event	Ipilimumab + Nivolumab ¹	Pembrolizumab + Axitinib ²	Nivolumab + Cabozantinib ³	Avelumab + Axitinib ⁴
Treatment-related AEs grade 3 or greater	46%	62.9%	60.6%	56.7%
Any cause grade 3 or greater AE	65%	75.8%	75.3%	71.2%
Treatment-related deaths	1.4%	0.9%	0.3%	0.7%
Any event leading to discontinuation 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;379:1277-1290. 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

► Com relação à segurança, na maior parte, os perfis de segurança de pembrolizumabe mais axitinibe, cabozantinibe mais nivolumabe e axitinibe mais avelumabe são semelhantes, uma vez que todos contêm uma combinação IO/TKI. Eles são todos motivados pela toxicidade do TKI com seus efeitos, incluindo diarreia, hipertensão, toxicidade cutânea. Ipilimumabe mais nivolumabe é claramente distinto, uma vez que não há um TKI nessa combinação. Com esse programa, o perfil de toxicidade é bastante diferente e está centrado em uma taxa relativamente alta de pacientes com efeitos colaterais relacionados ao sistema imunológico e requerem esteróides em altas doses para o controle.

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 pacientes que progredirem nas combinações IO, há realmente uma necessidade não atendida de definir a melhor terapia. E isso ocorre porque o cenário mudou dramaticamente nos últimos anos. Há realmente uma escassez de estudos. Na maior parte, os pacientes são tratados com TKIs, sendo o cabozantinibe uma escolha popular.

Há algumas dúvidas, e uma das questões em torno: há um papel para a terapia IO contínua em pacientes que progrediram nas

combinações IO de primeira linha? Talvez os dados mais intrigantes e empolgantes venham desse ensaio de braço único que foi conduzido em mais de 100 pacientes que haviam progredido na terapia IO anterior. Agora, isso poderia ter sido uma combinação na primeira linha, ou alguns desses pacientes podem ter recebido um TKI seguido por monoterapia com nivolumabe na segunda linha.

Esses dados também foram apresentados de forma abstrata

nas reuniões mais recentes da ESMO e mostram uma taxa de resposta de mais de 50% com uma combinação de lenvatinibe mais pembrolizumabe. Agora, o lenvatinibe foi aprovado na terapia de segunda linha após TKI em combinação com everolimo, mas é um TKI promissor muito eficaz. E foi combinado aqui com pembrolizumabe.

Portanto, esses resultados são realmente impressionantes e bastante provocativos.

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

► Uma das outras perguntas tem sido para pacientes que estão em, digamos, monoterapia com nivolumabe de acordo com sua indicação - há uma vantagem em adicionar ipilimumabe aos pacientes que progrediram na monoterapia com nivolumabe? E, portanto, houve uma série de ensaios diferentes que analisaram isso.

Para a maior parte, os dados foram um tanto decepcionantes para o ipilimumabe

administrado posteriormente em pacientes que progrediram com nivolumabe. Há uma taxa de resposta marginal na taxa de 10% a 15% para alguns dos estudos, mas não vemos respostas completas replicadas ao longo dos ensaios. E há uma boa quantidade de toxicidade para adicionar ipilimumabe ao nivolumabe em monoterapia para pacientes em progresso. Portanto, esta não é, de modo algum, uma abordagem recomendada.

Estes são tempos muito empolgantes para o tratamento do carcinoma de células renais, e há outros ensaios que deveriam estar na tela do radar para terapia IO, tanto na primeira linha quanto em outras condições. E então, esses são alguns ensaios que considero particularmente promissores e que podem adicionar ou mudar o cenário.

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.

► Eu gostaria de destacar o ensaio CLEAR, que é lenvatinibe mais pembrolizumabe versus sunitinibe versus lenvatinibe mais everolimo na terapia de primeira linha. Este ensaio concluiu o acúmulo. E ainda não foi relatado. Mas houve um comunicado à imprensa que os dados são muito promissores e atingiram seus objetivos principais.

O ensaio COSMIC-313 está investigando os trigêmeos - cabozantinibe mais nivolumabe mais ipilimumabe versus nivolumabe mais ipilimumabe. E então, eu acho que é realmente o primeiro ensaio a olhar para um trigêmeo para ver se podemos melhorar a eficácia.

A outra configuração que é muito importante em que os IOs estão sendo estudados é a

configuração adjuvante. E há dois ensaios a destacar - um é o KEYNOTE-464, que compara pembrolizumabe a placebo em pacientes com RCC de alto risco após nefrectomia, e o estudo CheckMate 914, que compara a combinação de nivolumabe mais ipilimumabe versus placebo contra nivolumabe. Um grande ensaio e é o que está acontecendo atualmente.

AXIS

Case Study Example

► Analisarei com vocês um caso em termos de opções de tratamento.

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

▶ E este é um homem de 60 anos com diagnóstico de carcinoma de células renais. Ele apresentou um grande rim primário. Ele teve uma nefrectomia mostrando carcinoma de células claras. E logo, depois disso, uma investigação de doença metastática mostrou que ele tinha doença progressiva no pulmão e na área óssea.

Seu exame de sangue mostrou que ele estava anêmico e que tinha cálcio elevado. E, portanto, este paciente foi considerado como tendo três fatores de risco; na verdade, um paciente de baixo risco.

Portanto, as opções de tratamento para esse paciente anteriormente seriam sunitinibe ou pazopanibe, mas agora isso mudou com esses medicamentos. E assim, na maioria das vezes, as duas opções de tratamento para um paciente com três fatores de risco (recaída pouco tempo após a nefrectomia, anêmico e alto teor de

cálcio) é nivolumabe mais ipilimumabe ou axitinibe mais pembrolizumabe.

Portanto, essas seriam as duas opções de tratamento e há defensores de cada uma. Minha própria recomendação seria favorecer o nivolumabe mais ipilimumabe com base no fato de que temos dados mais maduros mostrando a durabilidade da resposta e um achatamento ou uma cauda da curva ao longo do tempo com sobrevida livre de progressão. Portanto, parece haver um benefício de longo prazo. Mas axitinibe mais pembrolizumabe também seriam uma boa escolha.

Agora, esse paciente foi tratado com ipilimumabe mais nivolumabe e teve uma resposta. E a resposta existiu por 11 meses. E então ele desenvolveu uma doença progressiva. Portanto, isso aconteceu enquanto ele estava em tratamento com a manutenção de nivolumabe.

E assim, em relação a esse paciente, pode-se pensar em adicionar ipilimumabe, o que não faríamos. Estudos demonstraram que não há realmente um benefício em adicionar ipilimumabe, especialmente em um paciente que tomou o ipilimumabe antes. Pode ser para mudar para uma terapia com TKI e, nesse cenário, existem dados retrospectivos que sustentam cabozantinibe, axitinibe ou lenvatinibe/everolimo. Pode ser para fazer um ensaio clínico, o que certamente recomendaríamos.

Uma outra opção ou pensamento seria fornecer a esse paciente lenvatinibe/pembrolizumabe. Agora, lenvatinibe/pembrolizumabe pode ser uma escolha no futuro. No momento, essa combinação não foi aprovada nesse ambiente. Portanto, o padrão de atendimento para esse paciente seria escolher uma terapia com TKI cabozantinibe, axitinibe ou lenvatinibe mais everolimo.

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

▶ Portanto, em termos de lições ao redor do mundo, o tratamento para RCC mudou drasticamente com base nos ensaios de fase 3 com as diferentes opções.

Portanto, nem todas as opções estão disponíveis em todos os países, mas certamente muitos pacientes têm acesso a uma ou mais opções em várias partes do globo.

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

▶ Principais conclusões - fizemos um tremendo progresso no tratamento de RCC avançado com o estudo e a aprovação regulatória de sunitinibe e pazopanibe há cerca de 15 anos, seguidos por vários outros TKIs, incluindo cabozantinibe ou lenvatinibe mais everolimo. O próximo salto foi a aprovação do nivolumabe em monoterapia e, mais recentemente, dessas combinações IO/TKI no tratamento de primeira linha para o CCR.

No que diz respeito à escolha desses agentes, na maior parte, atualmente para pacientes com risco intermediário ou baixo, nivolumabe mais ipilimumabe ou axitinibe mais pembrolizumabe são as escolhas primárias com base na força dos dados com melhora na sobrevida geral. Axitinibe mais avelumabe também é aprovado neste cenário, mas não tem o benefício de sobrevida geral.

Para pacientes com tumores de risco favorável, o tratamento preferido pelo NCCN inclui pembrolizumabe mais axitinibe. Alguns pacientes que não são bons candidatos à terapia IO podem ser tratados apenas com TKIs, incluindo sunitinibe ou pazopanibe. E também há um papel para ipilimumabe mais nivolumabe nessa população com base no ganho em longo prazo.



Yohann Loriot, MD, PhD

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

► **Yohann Loriot, médico, PhD:**
Estou muito satisfeito por estar com você para discutir a estratégia para imunoterapia em oncologia geniturinária e especialmente no câncer de bexiga.

Eu sou Yohann Loriot, médico oncologista na Gustave Roussy em Paris. Estou liderando o programa de câncer de bexiga aqui em nosso grupo. E tentarei analisar os avanços recentes no campo da imunoterapia, tanto na doença avançada quanto na localizada no carcinoma urotelial. Como você sabe, experimentamos uma mudança muito significativa na maneira como estamos tratando nosso paciente no cenário de metástase e, portanto, no estágio anterior.

Disclosure of Conflicts of Interest

Yohann Loriot, 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.

► E aqui, minhas informações de divulgação financeira.



Urothelial Carcinoma First-Line Treatment Options: Immunotherapy

- ▶ Então, antes de tudo, configuração de primeira linha.

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

- ▶ Quais são os tópicos que irei discutir? Portanto, revisarei brevemente os dados relacionados à quimioterapia de primeira linha e, a seguir, ao papel da imunoterapia em pacientes inelegíveis para platina. Portanto, vou lembrar o ensaio de fase 3 em andamento neste cenário.

Urothelial Carcinoma Immunotherapy Approval Summary

Drug	Trial	Indication
Atezolizumab (PD-L1)	IMvigor210	Adult patients with locally advanced or metastatic UC who: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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.



▶ Portanto, 5 inibidores diferentes de PD-1 e PD-L1 foram aprovados nos últimos 3, 4 anos em configuração de metástase nos EUA e 3 na Europa para pacientes que apresentaram progressão da doença após quimioterapia à base de platina. Estes incluem dois inibidores de PD-1, pembrolizumabe e nivolumabe, e três inibidores de PD-L1, atezolizumabe, avelumabe e durvalumabe. O nível dos agentes é diferente. O pembrolizumabe foi aprovado com base nos dados do ensaio positivo de fase 3,

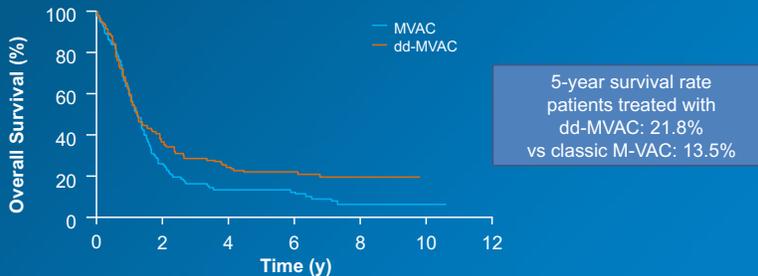
o KEYNOTE-045. Para dois agentes, temos a aprovação em breve no cenário de primeira linha (atezolizumabe e pembrolizumabe), que foram aprovados de acordo com os dados de dois ensaios de fase 2, IMvigor210 e KEYNOTE-052, respectivamente.

Para esta indicação, apenas os pacientes que não são elegíveis para quimioterapia à base de cisplatina podem receber este adjunto neste caso e uma expressão alta de PD-L1 é necessária usando pontuação CPS ou pontuação IC. Portanto,

os pacientes que não são elegíveis para qualquer agente à base de platina podem ser tratados com atezolizumabe ou pembrolizumabe, independentemente da expressão de PD-L1. Mais recentemente (e discutiremos isso mais tarde em alguns minutos) o avelumabe foi aprovado nos EUA como tratamento de manutenção de paciente com carcinoma urotelial metastático que não progrediu com quimioterapia de primeira linha contendo platina.

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	Classic MVAC: 8.1	Classic MVAC: 14.9
		dd-MVAC: 72 <i>P</i> = .016	dd-MVAC: 9.5 HR 0.73 (95% CI 0.56-0.95) <i>P</i> = .017	dd-MVAC: 15.1 HR 0.76 (95% CI 0.58-0.99) <i>P</i> = .042



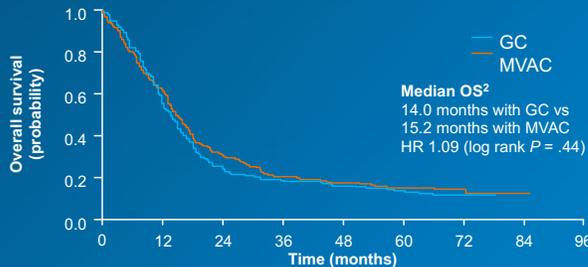
dd-MVAC, dose-dense MVAC; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; MVAC, methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin; ORR, overall response rate OS, overall survival; PFS, progression-free survival.
Slernberg et al. *Eur J Cancer* 2006;42:50-54.

AXIS
Medical Education

▶ Portanto, neste ponto, talvez eu deva lembrar que o padrão de tratamento no MVAC de dose densa de primeira linha foi comparado ao MVAC clássico em um ensaio de fase 3 há 15 anos, e 263 pacientes foram randomizados. Como você pode ver aqui, aqueles no MVAC parecem melhores do que o MVAC histórico. A sobrevida geral mediana foi de mais ou menos 15 meses. Como você pode ver aqui, a taxa de sobrevida de cinco anos para pacientes tratados com MVAC de dose densa foi de 22% contra apenas 14% para MVAC clássico.

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	Classic MVAC: 8.3	Classic MVAC: 15.2
		Cisplatin/gemcitabine: 49 HR 0.97 (95% CI: 0.62-1.52) <i>P</i> = .81	Cisplatin/gemcitabine: 7.7 HR 1.09 (95% CI 0.89-1.34) <i>P</i> = .63	Cisplatin/gemcitabine: 14.0 HR 1.09 (95% CI 0.88-1.34) <i>P</i> = .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;23:4600-4609.

AXIS
Medical Education

▶ Outra combinação foi comparada ao MVAC clássico, as combinações cisplatina/gemcitabina. Novamente, a sobrevida geral mediana foi de cerca de 15 meses, sem diferença entre os dois regimes. Dado o melhor perfil de segurança das combinações de cisplatina/gemcitabina, este regime também foi visto como um novo padrão e ampla e rapidamente usado no cenário de primeira linha.

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

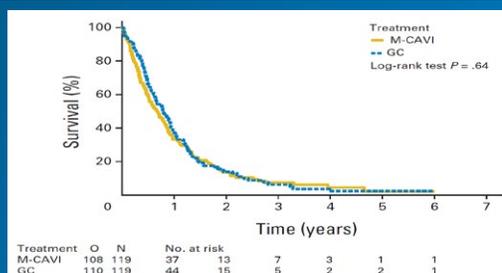
CTCAE, common terminology criteria for adverse events; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NYHA, New York Heart Association; WHO, World Health Organization. Galsky et al. *Lancet Oncol*. 2011;12:211-214.

AXIS
Medical Education

▶ O problema é que cerca de 14% a 15% dos pacientes não podem receber combinações à base de cisplatina devido a comorbidades. Não há um consenso forte sobre esses critérios; entretanto, os critérios mais frequentes, pelo menos para ensaios clínicos, são aqueles descritos neste slide. Baixo desempenho, disfunção renal, perda auditiva, neuropatia e insuficiência cardíaca. Quando essas condições são encontradas em um paciente, não tentamos envolver a cisplatina porque é esperado que ela induza a uma toxicidade grave. A carboplatina é a opção preferida nesses 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

▶ E essa recomendação decorre de um ensaio realizado pelo grupo EORTC há 10 anos. Pacientes com baixo desempenho ou disfunção renal foram randomizados para carboplatina/gemcitabina ou MVAC com carboplatina em vez de cisplatina e remoção da doxorubicina. Novamente, nenhuma diferença entre as duas abordagens. Podemos ver que o prognóstico desse paciente é ainda pior, com uma sobrevida geral mediana de nove meses e PFS mediana de seis meses. Mas, novamente, como a carboplatina/gemcitabina foi muito melhor tolerada, é um padrão de tratamento quando usamos uma quimioterapia em pacientes impróprios para quimioterapia à base de cisplatina.

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

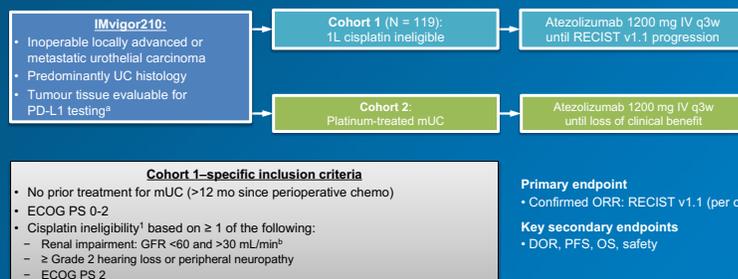
¹Bathurst et al. *N Engl J Med*. 2017;376:1015-1026.
²Spranger et al. *Nat Rev Cancer*. 2016;16:139-147.

IO, immunotherapy; UC, urothelial cancer.

AXIS
Medical Education

▶ Portanto, neste contexto, por que devemos investigar a imunoterapia em um ambiente de primeira linha? Em primeiro lugar, é claro, estes inibidores de PD-1 e PD-L1 têm atividade em doenças mais avançadas. Então, se tivéssemos evidências sobre o impacto da imunoterapia no carcinoma urotelial. Em segundo lugar (e mais importante) este adjunto tem o potencial de ser seguro e menos tóxico do que a quimioterapia. Também pode esperar menos mecanismos de escape imunológico na fase inicial. Finalmente, alguns trabalhos pré-clínicos indicaram atividade potencial de sinergia uniforme entre a platina e os inibidores do ponto de verificação imunológico. Obviamente, havia uma boa justificativa.

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.

AXIS
Medical Education

▶ Essa foi a abordagem no ensaio IMvigor210. Neste ensaio de fase 2, duas coortes foram projetadas.

First-Line Therapy: IMvigor210 Study (Cohort 1) Timing of Evaluated Analyses^c



	Sep 14, 2015	Mar 14, 2016	Jul 4, 2016	Jul 12, 2017
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%)

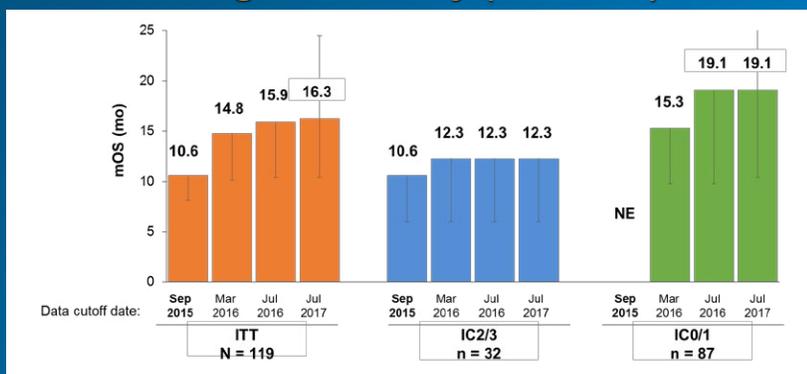
IC2/3, PD-L1 expression $\geq 5\%$; IC0/1, PD-L1 expression $< 5\%$; ITT, intention to treat; ORR, objective response rate; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1. Duran et al. Poster presentation at the Global Congress on Bladder Cancer 2018.

AXIS
Medical Education

► Na coorte 1, nossos pacientes ineligíveis para quimioterapia à base de cisplatina e foram tratados com atezolizumabe até a progressão. Os critérios foram aqueles mostrados no meu slide anterior.

O objetivo primário foi a taxa de resposta geral. Neste estudo, a taxa de resposta geral foi de cerca de 25%, e o status PD-L1 não afetou o resultado.

First-Line Therapy: IMvigor210 Study (Cohort 1)



IC2/3, PD-L1 expression $\geq 5\%$; 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

► Em relação à sobrevida geral, foi uma boa surpresa ver que a sobrevida geral mediana atingiu 16 meses nesta população de pacientes. Lembre-se de que, no estudo EORTC, a sobrevida geral mediana foi de 9 meses. Novamente, nenhum impacto da expressão de PD-L1 nos 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

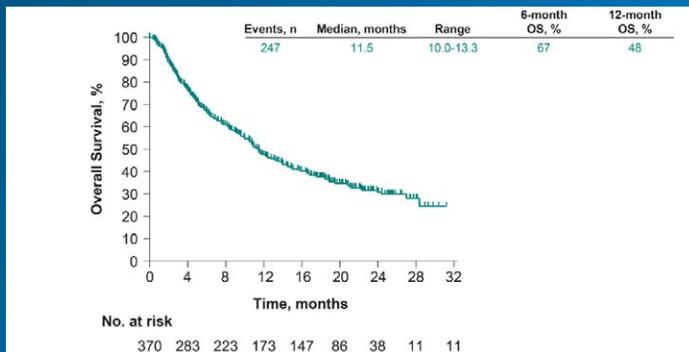
- ORR = 29%, CR = 8%
- ORR = 51% for PD-L1-positive patients (CPS >10%) vs 23% for PD-L1-negative patients (CPS <10%)
- 18 T-cell-associated gene signature correlated with response

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. Luky et al. *J Clin Oncol*. 2018;36:4524.

AXIS
Medical Education

▶ Outro ensaio conduzido em paralelo avaliou o pembrolizumabe exatamente na mesma população de pacientes. O estudo inscreveu mais pacientes - 270 pacientes. Neste estudo, a taxa de resposta geral foi de 29%; 8% dos pacientes obtiveram resposta completa. A pontuação CPS foi associada à eficácia, uma vez que a taxa de resposta geral foi de 51% para pacientes PD-L1-positivos versus 23% para pacientes PD-L1-negativos.

KEYNOTE-052: Overall Survival



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

AXIS
Medical Education

▶ Aqui está a sobrevida geral mediana. A sobrevida geral mediana foi de apenas 12 meses, mas ainda melhor com dados históricos relatados com o uso de quimioterapia. Portanto, com base neste resultado, tanto o atezolizumabe quanto o pembrolizumabe foram aprovados no cenário de primeira linha em pacientes ineligíveis para quimioterapia à base de cisplatina, independentemente da expressão 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 ≥ 1), 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 [C] 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.

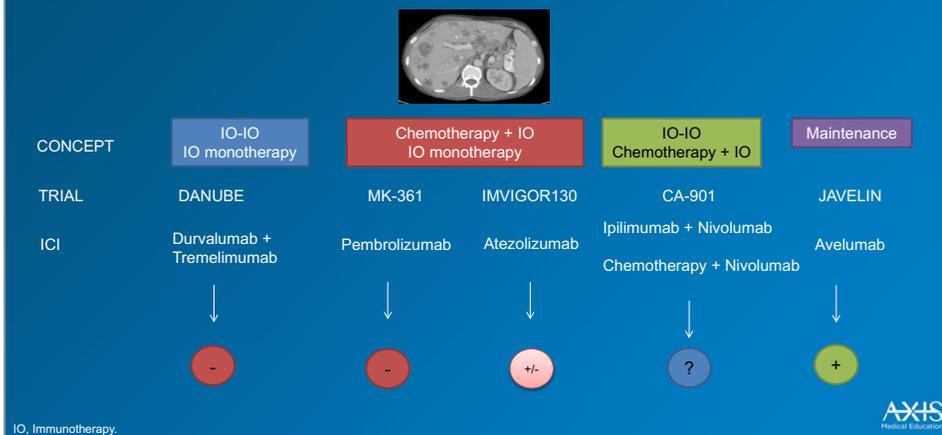
On July 2, 2018, the FDA approved the Veridex PD-L1 (SP142) Assay (Veridex Medical Systems, Inc.) for PD-L1 expression in a 5% ICI in urothelial carcinoma tissue. The test should be used to select patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma for treatment with atezolizumab (Tecentriq, 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

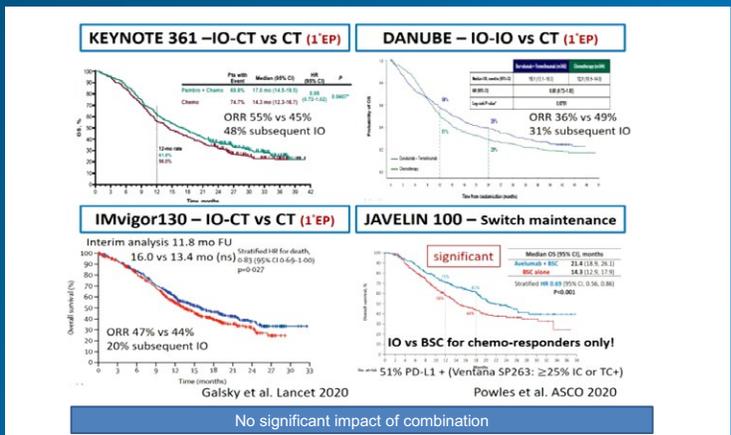
▶ Surpreendentemente, durante o verão de 2018, a FDA e a EMA indicaram que tanto o pembrolizumabe quanto o atezolizumabe devem ser usados para carcinoma urotelial de primeira linha em pacientes com alto nível de expressões PD-L1. Portanto, a FDA permitiu o uso deste agente para pacientes que não eram elegíveis para qualquer terapia contendo platina, independentemente do status de PD-L1. Nesta fase, ninguém sabia em que dados essas declarações se baseavam. Vários ensaios de fase 3 estavam em andamento. Uma análise provisória motivou a decisão dessas autoridades.

First Wave of Phase 3 Trials in First-line Setting



▶ Portanto, com base nesses dados e no resultado de testes conduzidos em ambiente de segunda linha, alguns ensaios de fase 3 foram projetados. Cada um deles investigou uma nova combinação - uma combinação de imunoterapia ou uma combinação de quimioterapia mais imunoterapia no cenário de primeira linha em pacientes elegíveis para cisplatina e ineligíveis para cisplatina. O segundo braço experimental foi adicionado com a imunoterapia como agente único. Normalmente, o braço de controle era apenas a quimioterapia. Um ensaio foi um pouco diferente. O ensaio JAVELIN investigou o impacto do avelumabe, administrado como manutenção, por apenas quatro a seis ciclos de quimioterapia. Agora temos dados para muitos deles, DANUBE, KEYNOTE-361, IMVigor130 não mostraram um benefício de sobrevida geral significativo. CheckMate 901 ainda está registrando os pacientes. E, finalmente, o ensaio JAVELIN é o único que melhora a sobrevida geral.

Efficacy of IO-IO or IO-Chemo Combinations?



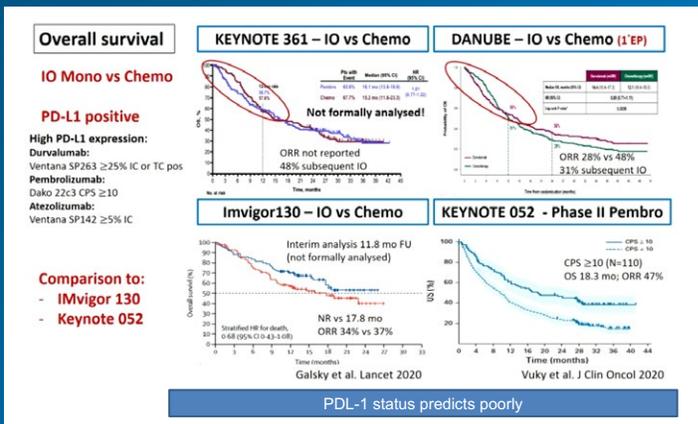
No significant impact of combination

Chemo, chemotherapy; CT, chemotherapy; FU, follow-up; IO, immunotherapy; ORR, objective response rate; OS, overall survival; Pembro, pembrolizumab; Tawari, 2020. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2020/bladder-cancer/124535-esmo-virtual-congress-2020-invited-discussant-keynote-361-1ba23-and-danube-6970.html>



Então, aqui estão os dados do braço de combinação neste ensaio. Como você pode ver, as curvas são muito semelhantes. As diferenças não são significativas. Há uma tendência talvez no IMvigor130, a diferença pode ser significativa no futuro com seguimento mais longo. As taxas gerais de resposta não são diferentes. Em DANUBE, novamente, nenhuma diferença significativa na população ITT. Você pode ver no painel inferior direito que, em contraste, os resultados no JAVELIN são claramente diferentes. A taxa de risco foi de 0,69 e a sobrevida geral mediana foi de 14 meses no braço de controle versus 21 meses no braço de avelumabe.

Efficacy of IO Monotherapy in First-Line Setting?



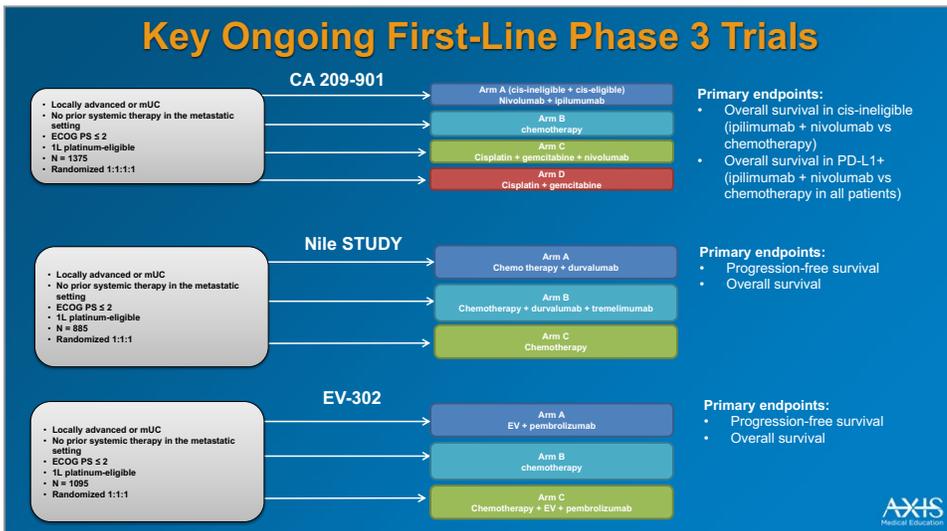
PDL-1 status predicts poorly

Chemo, chemotherapy; IO, immunotherapy; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; Pembro, pembrolizumab; Tawari, 2020. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2020/bladder-cancer/124535-esmo-virtual-congress-2020-invited-discussant-keynote-361-1ba23-and-danube-6970.html>



Portanto, agora, olhamos para o braço de imunoterapia único. Este braço foi enriquecido em pacientes PD-L1-positivos após o lançamento da FDA e EMA que descrevi anteriormente. As curvas se cruzam e mais mortes no braço da imunoterapia nos primeiros três meses foram observadas. De qualquer forma, não há diferença entre agente único e quimioterapia. No IMvigor130, a razão de risco foi de 0,69, mas a diferença não foi analisada formalmente devido ao desenho estatístico do ensaio. E assim, apenas 20% dos pacientes inscritos no braço de controle receberam imunoterapia subsequente neste ensaio, contra cerca de 50% no estudo KEYNOTE-361 e DANUBE.

Key Ongoing First-Line Phase 3 Trials



▶ Portanto, ainda temos um ensaio de fase 3 investigando a imunoterapia em primeira linha. CheckMate 901, como disse antes, mas também o estudo NILE. Estes avaliam o conceito de quimioterapia combinada com imunoterapia. O último, EV-302, compara o enfortumabe vedotina, um conjugado anticorpo-fármaco direcionado à nectina-4 combinado com a quimioterapia com pembrolizumabe. É aprovado nos EUA apresentados os dados do estudo EV-201 no cenário anterior de platina além do ponto de verificação imunológico. Recentemente, onde há um comunicado de imprensa indicando que a fase 3 EV-301, comparando EV à quimioterapia na terceira linha, foi positiva. Portanto, há dois anos, o estudo EV-103 relatou resultados provisórios impressionantes com a combinação em ambiente de primeira linha com uma taxa de resposta geral de 70% em pacientes ineligíveis para cisplatina. Portanto, com base nesses dados encorajadores, o EV-302 foi projetado e lançado.

AXIS

First-Line Maintenance With Immunotherapy

▶ Então, vamos entrar nos detalhes agora do estudo JAVELIN.

O papel da terapia de manutenção foi investigado recentemente em três estudos importantes. A justificativa de que a quimioterapia à base de platina significa apenas mais mutação, mais neoantígenos que preparam o sistema imunológico para ser ativo com os inibidores PD-1 ou PD-L1 subsequentes. Assim, ao incluir pacientes que se beneficiam da quimioterapia, selecionamos os pacientes com maior probabilidade de responder aos inibidores do ponto de verificação imunológico. Por último, a quimioterapia pode induzir um efeito prejudicial ao sistema imunológico quando administrada concomitantemente à imunoterapia. Portanto, a estratégia sequencial pode ser relevante do que a estratégia concomitante.

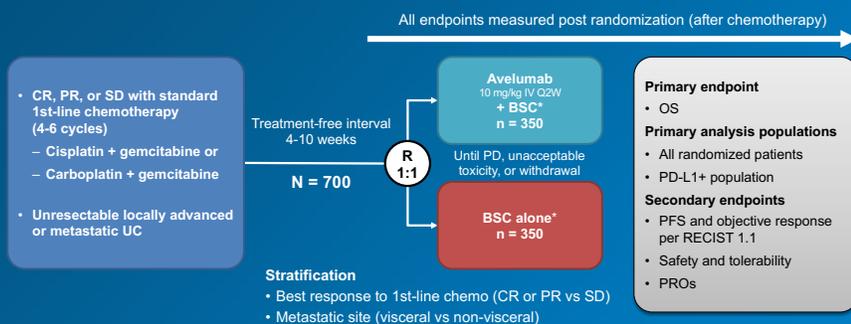
Topics for Discussion

- 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

- ▶ Portanto, temos um ensaio de fase 3, JAVELIN, com avelumabe, e um ensaio de fase 2 com pembrolizumabe.

JAVELIN Bladder 100 Study Design (NCT02603432)

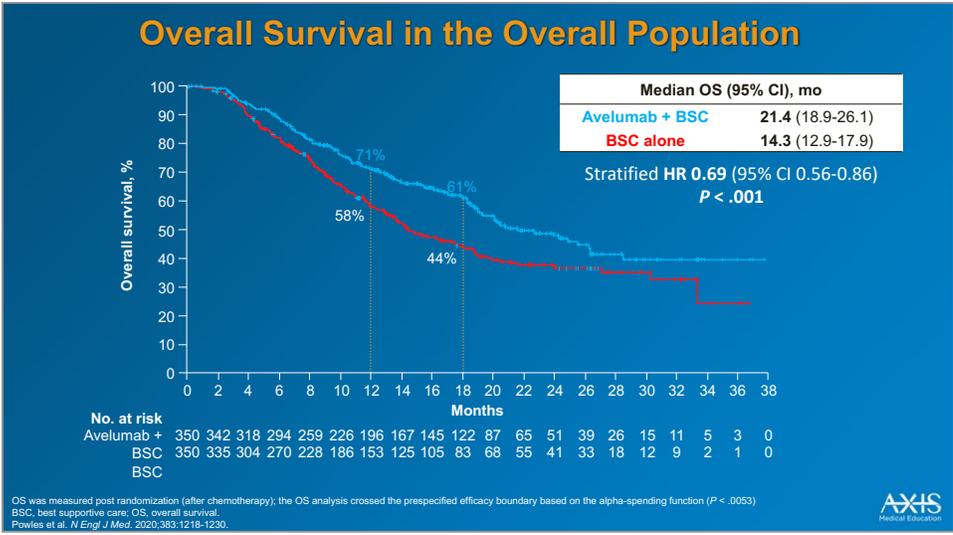


PD-L1+ status was defined as PD-L1 expression in $\geq 25\%$ of tumor cells or in $\geq 25\%$ or 100% of tumor-associated immune cells if the percentage of immune cells was $> 1\%$ or $\leq 1\%$, respectively, using the Ventana SP263 assay; 358 patients (51%) had a PD-L1-positive tumor

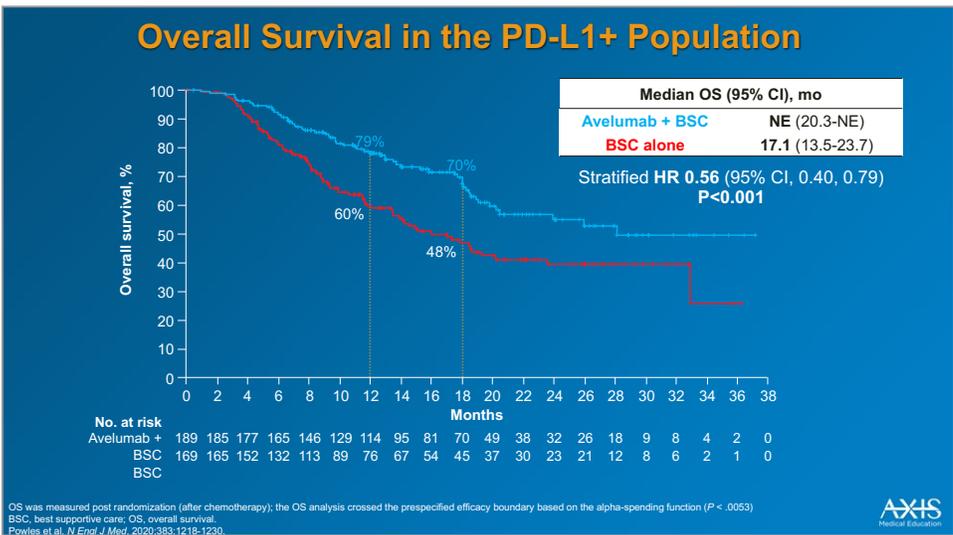
BSC, best supportive care; CR, complete response; OS, overall survival; PD, progressive disease; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; PR, partial response; PROs, patient-reported outcomes; SD, stable disease; UC, urothelial cancer.
Powles et al. *N Engl J Med*. 2020;383:1218-1230.

AXIS
Medical Education

- ▶ Este é um design de JAVELIN. Apenas pacientes que atingiram pelo menos doença estável foram autorizados a serem incluídos neste estudo. O JAVELIN inscreveu pacientes elegíveis para cisplatina e não elegíveis para cisplatina. Quase 700 pacientes foram inscritos e receberam, após a randomização, avelumabe a cada duas semanas até a progressão da doença ou toxicidade ou administrado apenas por vigilância. O objetivo primário foi a sobrevida geral em todos os pacientes randomizados e em pacientes PD-L1-positivos. O objetivo secundário incluindo sobrevida livre de progressão, segurança e qualidade de vida. O objetivo primário foi alcançado. O risco de morte foi reduzido em 31% com o uso de avelumabe de manutenção.

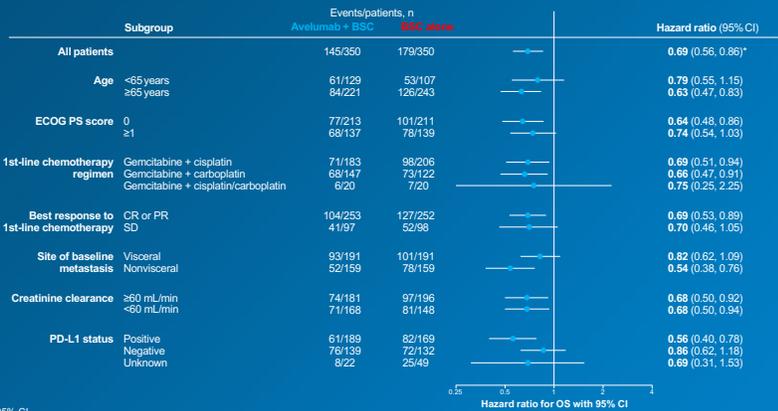


► A sobrevida geral mediana no braço com avelumabe foi de 21 meses versus 14 meses no braço de controle.



► Em pacientes PD-L1-positivos, a taxa de risco foi de 0,56 e a sobrevida geral mediana não foi atingida no braço com avelumabe versus 17 meses no braço de controle.

Subgroup Analysis of Overall Survival in the Overall Population



Error bars show 95% CI

*Stratified (all other analyses are unstratified)

BSC, best supportive care; CR, complete response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; PR, partial response; SD, stable disease.

Powles et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:LBA1.

AXIS
Medical Education

- ▶ Globalmente, todos os subgrupos se beneficiam dessa abordagem. O benefício foi observado independentemente da expressão de PD-L1, do tipo de quimioterapia ou da resposta clínica à 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	-	-

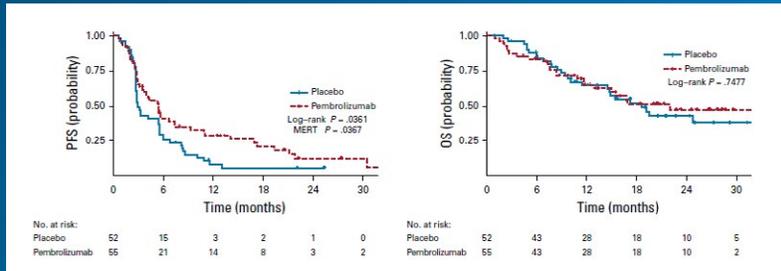
75% of patients with disease progression received a second-line therapy
Among them, Immunotherapy was the 2nd therapy in two thirds of patients

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

- ▶ É importante ressaltar que mais de 16% dos pacientes no grupo de controle recebem uma segunda linha e 44% tinham PD-L1 ou inibidor de PD-1, o que eu acho que reflete a realidade do manejo desses pacientes na prática diária.
Se nos concentrarmos agora nos pacientes que saíram do estudo devido à progressão da doença, três quartos deles recebem uma terapia de segunda linha, que foi imunoterapia em dois terços deles.

HCCR Study



Among patients in placebo group:

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

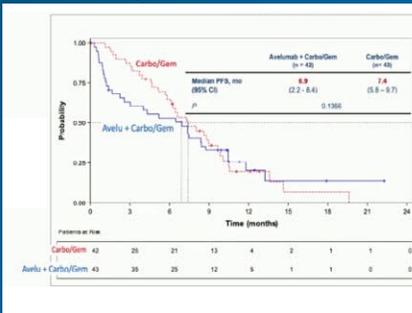
Galsky et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:1797-1806.

AXIS
Medical Education

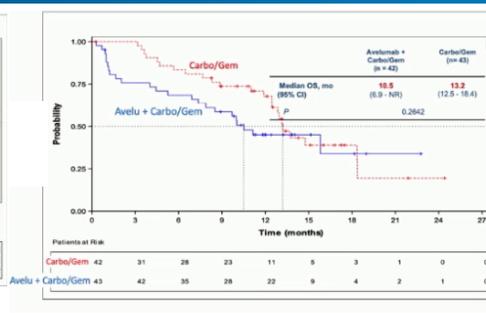
► Como eu disse antes, outro estudo investigou o conceito de manutenção. Foi um ensaio acadêmico conduzido nos EUA comparando pembrolizumabe versus placebo em pacientes com pelo menos doença estável após a quimioterapia inicial. A PFS mediana foi significativamente melhor no braço do pembrolizumabe. Não houve diferença para a sobrevida geral entre os dois braços. Neste ensaio, 50% dos pacientes inscritos no braço do placebo receberam pembrolizumabe como terapia subsequente; 23% dos pacientes morreram no momento da análise.

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

► Nesse contexto, outra peça do quebra-cabeça decorre deste estudo realizado pelo grupo espanhol. Pacientes ineligíveis para cisplatina foram randomizados para serem tratados primeiro com avelumabe e depois com quimioterapia ou quimioterapia inicial. Não houve diferença para PFS. Mas para a sobrevida geral, uma vez que eles estão começando a quimioterapia primeiro, é uma estratégia melhor do que tratar este paciente primeiro com imunoterapia. Portanto, a quimioterapia deve ser administrada primeiro.

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

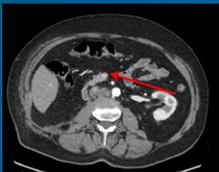
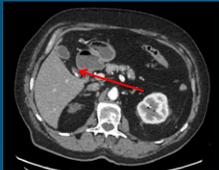
Disease history

- 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

▶ Então, vamos tentar usar esses dados em um caso clínico. Este é um homem de 81 anos com diagnóstico de carcinoma urotelial metastático e várias comorbidades com disfunção renal e doença arterial coronariana. A história da doença começou em fevereiro de 2019, onde observaram uma hematúria macroscópica que revelou uma massa no trato urinário superior direito. Uma cirurgia radical foi realizada em junho e nenhuma terapia sistêmica perioperatória foi administrada. Em outubro, ele estava bem. Mas vários linfonodos foram diagnosticados no retroperitônio junto com uma recidiva 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

▶ Portanto, a questão, neste ponto, é qual teste adicional você solicita? Status de PD-L1, mutações de FGFR2 ou 3, carga mutacional ou outro.

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

Case Study Example

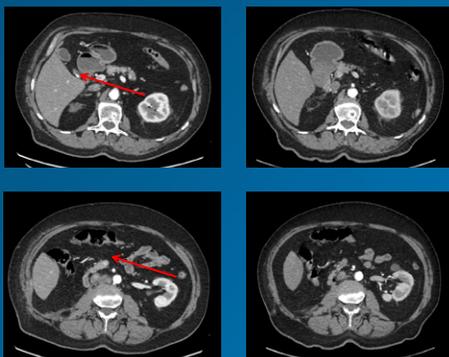
- PD-L1 status : CPS = 10%, *FGFR2/3* WT
- Which strategy sounds optimal for this patient in late 2020?
 - a) Chemotherapy first and then avelumab as maintenance
 - b) Chemotherapy and then close follow-up
 - c) PD-L1 inhibitor in first line
 - d) Chemotherapy + PD-L1 inhibitor
 - e) Other

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

AXIS
Medical Education

▶ Portanto, para esse paciente, você pode solicitar o escore CPS ou IC e o status do *FGFR3*. A pontuação CPS foi de 10%, e *FGFR2* e *3* eram do tipo selvagem. Então, qual estratégia parece ideal para esse paciente no final de 2020? Quimioterapia primeiro e depois avelumabe como manutenção; quimioterapia e acompanhamento rigoroso; inibidor de PD-L1 na primeira linha; quimioterapia mais inibidor PD-L1; ou outro.

Case Study Example



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

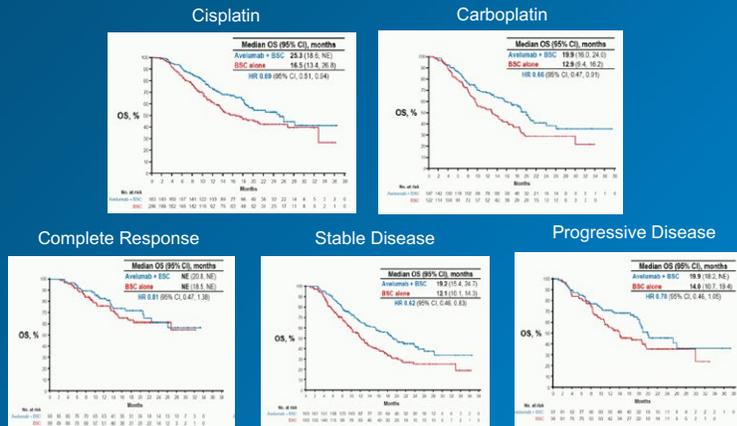
Now, do you consider:

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

AXIS
Medical Education

▶ Assim, o paciente recebeu quatro ciclos de carboplatina combinada com gencitabina, e uma resposta completa foi alcançada. Então agora, você considera o avelumabe como manutenção ou quimioterapia e, em seguida, acompanhamento rigoroso?

All Subgroups Benefit From Maintenance With Avelumab



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

AXIS
Medical Education

- ▶ No ensaio JAVELIN, como eu disse antes, muitos subgrupos foram analisados, e observamos que o benefício do avelumabe, como manutenção, foi observado independentemente do tipo de quimioterapia e do estado de resposta à quimioterapia anterior. Portanto, os pacientes com uma resposta completa se beneficiam do avelumabe como manutenção.

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

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

AXIS
Medical Education

- ▶ Portanto, isso foi adicionado na diretriz atual. Aqui está um exemplo, com as diretrizes da ESMO para a recomendação para o uso de avelumabe de nível 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

- ▶ As diretrizes da NCCN nos forneceram uma atualização. Em pacientes elegíveis para cisplatina, o avelumabe deve ser administrado após cisplatina/gencitabina ou MVAC com dose densa, desde que a quimioterapia induza a uma resposta completa, resposta parcial ou doença estável. Para o paciente inapto para a cisplatina, a carboplatina e a gencitabina devem ser administradas primeiro e, em seguida, o avelumabe. Atezolizumabe e o pembrolizumabe são considerados possíveis e permanecem uma opção de acordo com as Diretrizes da NCCN.

AXIS

Second-Line Treatment Options: Immunotherapy

- ▶ Então, vamos passar para a segunda linha.

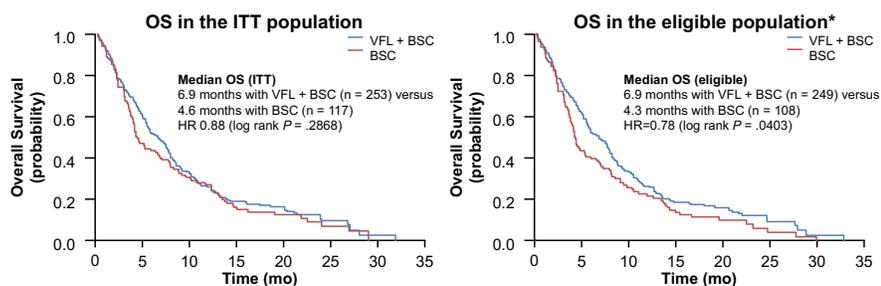
Topics for Discussion

- 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 inibidores PD-1 ou PD-L1 diferentes são aprovados com base nos dados da fase 1, 2 ou 3. Obviamente, com o estudo de manutenção JAVELIN, apenas os pacientes que progridem durante a quimioterapia serão tratados com o inibidor do ponto de verificação imunológico de segunda linha.

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

- ▶ Este slide para lembrar a todos que o ensaio de fase 3 foi realizado há 10 anos, avaliando a vinflunina versus o melhor tratamento de suporte na segunda linha. O ensaio foi negativo na análise ITT. Portanto, o medicamento não é aprovado na maioria dos países. Entretanto, a análise por protocolo sugeriu benefício da vinflunina sobre os melhores cuidados de suporte. Portanto, esta análise apoiou a aprovação europeia e, atualmente, apenas uma minoria de países europeus reembolsa o medicamento.

Current Status of Immunotherapy in Second Line

FDA

- Pembrolizumab (ph3)
- Atezolizumab (ph3)
- Nivolumab (ph2)
- Durvalumab (ph1/2)
- Avelumab (ph1/2)

EMA

- Pembrolizumab
- Atezolizumab
- Nivolumab

Objective response rate

20%

Median progression-free survival

2 months

Median overall survival

10 months

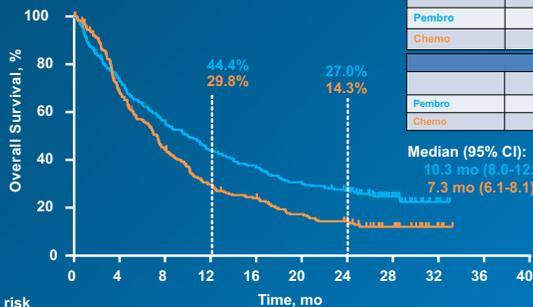
PD-L1 status not required

AXIS
Medical Education

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

▶ Na segunda linha, o status PD-L1 não é necessário para selecionar pacientes. Podemos esperar uma taxa de resposta de 20%. No ensaio, a PFS mediana foi de dois meses e a sobrevida geral mediana foi de 10 meses.

Pembrolizumab: Highest Level of Evidence



14.1 months of follow-up [†]			
	Events, n	HR (95% CI) ^a	P ^b
Pembro	155	0.73 (0.59-0.91)	.0022
Chemo	179		

27.7 months of follow-up			
	Events, n	HR (95% CI) ^a	P ^b
Pembro	199	0.79 (0.57-0.85)	.00017
Chemo	218		

Median (95% CI):
10.3 mo (8.0-12.3)
7.3 mo (6.1-8.1)

- 40% alive at 1 year
- 20% alive at 2 years

No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Pembro	270	194	147	116	98	80	67	32	6	0	0
Chemo	272	173	109	73	58	41	33	18	4	0	0

Chemo, chemotherapy; Pembro, pembrolizumab.
Bellmunt et al. *N Engl J Med*. 2017;376:1015-1026.

AXIS
Medical Education

▶ O melhor nível de evidência que temos foi fornecido pelo ensaio KEYNOTE-045, que comparou o pembrolizumabe à quimioterapia na segunda ou terceira linha. O ensaio atingiu seu desfecho primário, taxa de risco de cerca de 0,70 após um acompanhamento médio de dois anos - 40% estão vivos em um ano e 20% estão vivos em dois anos.

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

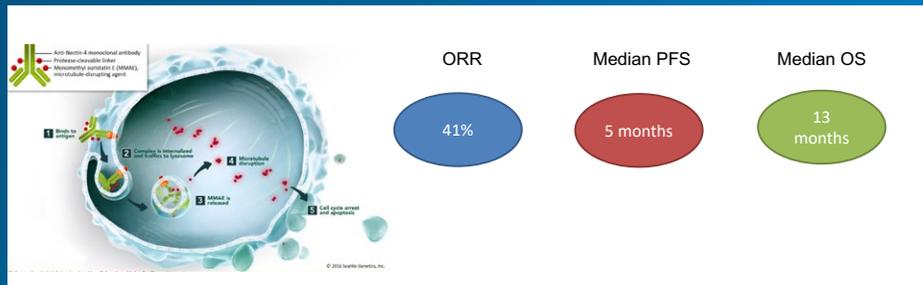
DoR, duration of response; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death protein ligand 1; PFS, progression-free survival; TRAEs, treatment-related adverse events.
 Rosenberg et al. *Lancet* 2016;387:1909-1920.; Powles et al. *Lancet* 2018;391:748-757; Bellmunt et al. *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

▶ Portanto, esta tabela mostra que não há grande diferença entre os inibidores PD-1 e PD-L1 em termos de eficácia ou segurança. Esses medicamentos são bem tolerados, com muito poucos pacientes desenvolvendo toxicidades graves.

The Landscape in Second Line Is Moving Very Fast

Enfortumab vedotin targets nectin 4—expressing UC

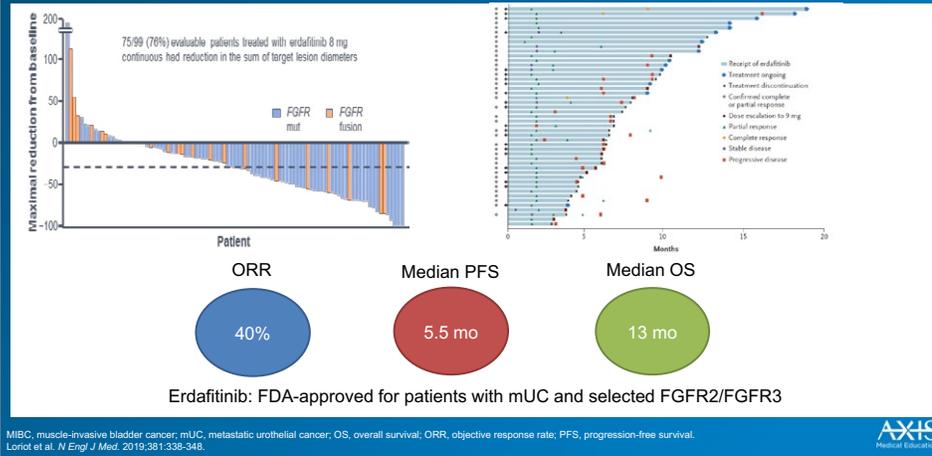


ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; UC, urothelial cancer.
 Rosenberg et al. *J Clin Oncol*. 2019;37:2592-2600.

AXIS
Medical Education

▶ Portanto, agora o cenário está mudando muito rapidamente com o desenvolvimento do conjugado anticorpo-medicamento. Já discuti o enfortumabe vedotin anteriormente. Na terceira linha, o estudo EV-201 relatou uma taxa de resposta geral de 41%, PFS mediana em torno de seis meses e sobrevida geral mediana de cerca de um ano. Com base nesses dados, o medicamento foi aprovado pela FDA.

Erdafitinib in Advanced MIBC



▶ Outra classe de drogas, inibidores de FGFR, 20% exibem mutação FGFR3 ou FGFR2 e três fusões. Em um ensaio de fase 2, o ensaio BCL2001 erdafitinibe, um inibidor do pan-FGFR, foi administrado a cerca de 100 pacientes com carcinoma urotelial metastático - 90% haviam sido tratados com outra terapia. A taxa de resposta geral foi de 40%, PFS mediana perto de seis meses e sobrevida geral mediana de 13 meses. Com base nesses dados, o erdafitinibe é aprovado nos EUA para pacientes com gene FGFR2 e 3 alterações genéticas selecionadas.

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-naive	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>

AXIS Medical Education

▶ Novamente, esses novos dados foram integrados às diretrizes e ambos os medicamentos são opções na terapia de segunda linha, especialmente para pacientes previamente tratados com PD-L1 ou inibidor de PD-1. Aqui está um exemplo com as diretrizes 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	Paclitaxel or docetaxel	Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine
			Gemcitabine	Gemcitabine and paclitaxel
		Erdafitinib		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	Erdafitinib	Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine
			Paclitaxel or docetaxel	
			Gemcitabine	Gemcitabine and paclitaxel
		DDMVAC with growth factor support		

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

► E aqui com as Diretrizes da NCCN, onde você pode ver que o pembrolizumabe é um regime preferido no cenário pós-platina. Se o paciente foi tratado com PD-1 ou inibidor de PD-L1 na primeira linha, muitas opções podem ser discutidas. Carbo/Gem é o regime preferido. Obviamente, dado o baixo nível de evidência, a participação em ensaios clínicos de neoadjuvante é recomendada.

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

► Agora, um segundo caso clínico com um homem de 50 anos com diagnóstico de câncer de bexiga metastático. Novamente, algumas comorbidades neste paciente com hipertensão. Ele foi diagnosticado em abril de 2019 com um carcinoma urotelial na bexiga. A tomografia computadorizada revelou metástases hepáticas e linfonodais. Infelizmente, o status PD-L1 não estava disponível. Portanto, três ciclos de cisplatina/gemcitabina foram administrados a esse paciente, e uma resposta completa foi observada na primeira tomografia computadorizada.

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

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

- ▶ Então, agora, você considera três ciclos adicionais de quimioterapia, mudar para o avelumabe agora, parar e seguir, ou outro?

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

- ▶ O paciente recebeu três ciclos adicionais de quimioterapia, ou seja, seis no total. Após a última, foi confirmada uma resposta completa no fígado e nódulo linfático, mas foi diagnosticada a progressão óssea, como vocês podem ver aqui. O sequenciamento para a mutação FGFR3 S249C e a carga mutacional do tumor foram de 5 mutação/Mb. Então agora, você considera múltiplas radiações ósseas, inibidores de PD-L1 ou PD-1, erdafitinibe, quimioterapia? Na verdade, o paciente recebeu pembrolizumabe, mas morreu dois meses depois de progressão da doença.

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

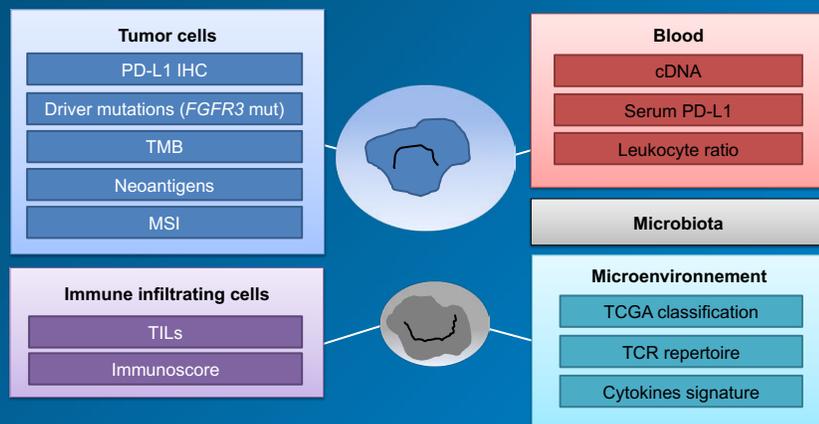
Questions

- 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

- ▶ Assim, surgem duas questões importantes deste caso clínico. Devemos iniciar o avelumabe mais cedo, assim que a resposta completa for obtida? Devemos dar pembrolizumabe em pacientes com mutação *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

- ▶ Essa questão é importante no contexto da falta de um forte biomarcador de resposta com o uso da imunoterapia no câncer de bexiga. Muitos biomarcadores são investigados atualmente em células tumorais, células imunológicas, sangue e microambiente.

Questions

- TMB not associated with benefit from pembrolizumab¹

	TMB ≥175 mut/koma	TMB 2175 mut/koma	TMB <175 mut/koma	TMB <175 mut/koma
	Pembro n = 58	Chemo n = 61	Pembro n = 131	Chemo n = 121
ORR, %	34.5	13.1	15.0	14.0
PFS, HR (95% CI)	0.65 (0.42-1.00)	-	1.19 (0.91-1.55)	-
OS, HR (95% CI)	0.56 (0.42-1.94)	-	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. Siefker-Radtke et al. *J Clin Oncol*. 2018; 36:450.
 ICI, immune checkpoint inhibitors; TMB, tumor mutation burden; UC, urothelial cancer.

▶ Por exemplo, o TMB não explica totalmente a resposta aos inibidores de checkpoint imunológico. Há uma correlação, bem aqui, no ensaio KEYNOTE-045 e KEYNOTE-052, mas não o suficiente para implementar na prática diária. Em relação às mutações do *FGFR3*, sabemos que os tumores luminal-papilares, que são enriquecidos com alteração do gene *FGFR3*, apresentam baixa infiltração imunológica. Eles são uma espécie de deserto imune. E uma análise retrospectiva sugeriu que este tumor responde mal aos inibidores de checkpoint imunológico. Mas isso é altamente debatido e precisamos de dados 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

▶ Portanto, o manejo de pacientes em situação de metástase está evoluindo muito rápido. Mas é claro que a gestão pode ser diferente entre os países e continentes. Erdafitinib e EV são aprovados nos EUA, mas não na Europa, por exemplo. Os EUA já aprovaram o avelumabe como manutenção; este não é o caso na Europa. Cinco inibidores de checkpoint imunológico são aprovados em segunda linha pelo FDA, apenas três pelo EMA. Mas, felizmente, as recomendações não são tão diferentes entre a diretriz ESMO e a 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

▶ Portanto, para concluir, a quimioterapia à base de platina seguida por avelumabe é o tratamento padrão no final de 2020. Quase todos os pacientes devem seguir esta estratégia, independentemente do tipo de quimioterapia ou benefício clínico. Os inibidores PD-1 e PD-L1 permanecem o padrão de segunda linha de cuidados para pacientes com DP. Devemos testar a alteração do gene *FGFR2* ou *3* o mais rápido possível. E o enfortumabe vedotin pode mudar o cenário na primeira linha em breve.

AXIS

Thank You

Thank you for participating in this activity!

▶ Obrigado por participar desta atividade. Mais uma vez, obrigado.

REFERÊNCIAS

- 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-inpatients-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 DYC, 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.

REFERÊNCIAS

- 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.

A AXIS Medical Education, Inc.

A AXIS Medical Education, Inc. é uma empresa de educação continuada voltada ao desenvolvimento e implementação de atividades educacionais práticas, on-line e impressas para profissionais da saúde. Além disso, oferece oportunidades vantajosas para estimular os alunos com base em suas preferências individuais de aprendizado através de uma variedade completa de opções educativas.

A liderança executiva da AXIS combina 75 anos de experiência em teoria de aprendizado para jovens e adultos, avaliação/implementação/planejamento curricular, padrões de certificação de educação continuada e logística e planejamento de conferências do setor de saúde. Nossa equipe conta com um profundo domínio das diretrizes políticas que regem o setor de educação médica, garantindo, assim, o fornecimento alinhado de todas as atividades. A empresa conta com uma equipe experiente de especialistas médicos e científicos, autores clínicos, gerentes de projeto, organizadores de conferências e profissionais em logística, todos dedicados a atender às necessidades educacionais não satisfeitas dos profissionais de saúde, com o objetivo de tornar os resultados de pacientes ainda melhores.

Para a AXIS, as parcerias são fundamentais para a nossa missão de promover uma educação médica tempestiva, relevante e de alta qualidade a todos os profissionais do setor. É com esse objetivo que a empresa firma parcerias com empresas e entidades credenciadas para oferecer conhecimento agregado e promover o acesso expansivo às nossas intervenções educacionais. Vale ressaltar, além disso, sua parceria com diversas instituições de defesa dos pacientes para oferecer capacitação adequada de pacientes e recursos de assistência técnica em saúde em áreas patológicas específicas. Tais parcerias, segundo a AXIS, são de fundamental importância, uma vez que integram nosso currículo clínico básico com recursos suplementares importantes e reconhecidos para profissionais sobrecarregados e seus pacientes.

Nossa missão é promover o conhecimento, as habilidades, a competência e o desempenho da equipe interprofissional de saúde, garantindo, assim, que seja oferecido um tratamento de qualidade aos pacientes e, conseqüentemente, levando a melhores resultados. Nós engajamos profissionais da saúde em atividades educacionais equitativas, rigorosas, do ponto de vista científico, e certificadas por especialistas, as quais são desenvolvidas para promover o aprendizado duradouro pertinente à prática clínica e à assistência centrada no paciente.

Para saber mais e conhecer nossas atuais oportunidades educacionais, acesse nosso site em www.AXISMedEd.com.

