

Terapia sistémica adyuvante o metastásico para el cancer del riñón

Andrea B. Apolo, MD
Investigator and Lasker Scholar
Chief, Bladder Cancer Section
Genitourinary Malignancies Branch
Center for Cancer Research
National Cancer Institute
National Institutes of Health
August 12, 2022



NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH



Objetivos de aprendizaje

- Revisar los datos de fase III informados sobre el tratamiento sistémico adyuvante para el cáncer de riñón de alto riesgo
- Revisar la reciente aprobación de la FDA de pembrolizumab en el tratamiento adyuvante y presentar las nuevas terapias en desarrollo en el cáncer de riñón
- Discutir y comparar combinaciones de terapia de primera línea en el cáncer de riñón avanzado/metastásico
- Presentar los ensayos combinados en curso en el entorno de primera línea



Ensayos clínicos adyuvantes para cánceres de riñón



@apolo_andrea

Estudios adyuvantes de inhibidor de la tirosina quinasa en el cancer de riñón de alto riesgo

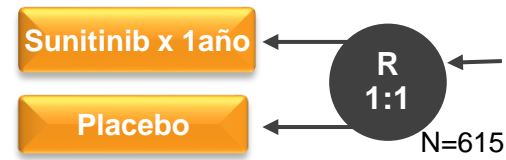
ASSURE estudio
(sunitinib and sorafenib)
NCT00326898

Elegibilidad
pT1b (G3-4), pT2-4, pN+
células claras RCC or nccRCC



SLP=supervivencia libre de progresión

Objetivo primario: SLP



STRAC estudio (Sunitinib)
NCT00375674

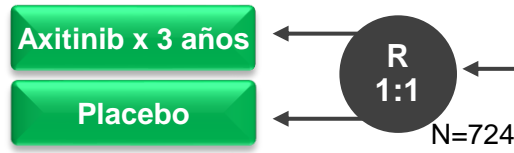
Elegibilidad
pT3-4, pN+
células claras RCC

PROTECT estudio (pazopanib)
NCT01235962

Elegibilidad
pT2 (G3-4), pT3-4, pN+
células claras RCC



Objetivo primario: SLP



ATLAS estudio (axitinib)
NCT01599754

Elegibilidad
≥pT2 +/- N+
>50% células claras RCC

SORCE estudio (sorafenib)
NCT00492258

Elegibilidad
Intermedio or high-riesgo
células claras RCC or nccRCC



Eisen T, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:4064-75.
Haas NB, et al. *The Lancet.* 2016;387:2008-16.
Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:3916-23.
Gross-Goupil M, et al. *Ann Oncol.* 2018;29:2371-8.
Ravaud A, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2246-54.
Motzer RJ, et al. *Eur Urol.* 2018;73:62-8.

Estudios adyuvantes de inhibidor de la tirosina quinasa en el cancer de riñón de alto riesgo

ASSURE estudio (sunitinib and sorafenib) NCT00326898

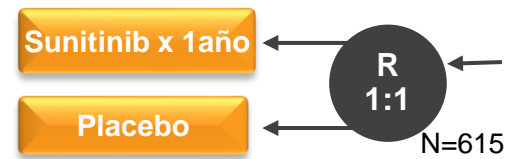
Elegibilidad
pT1b (G3-4), pT2-4, pN+ células claras RCC or nccRCC



SLP=supervivencia libre de progresión

STRAC estudio (Sunitinib) NCT00375674

Elegibilidad
pT3-4, pN+ células claras RCC



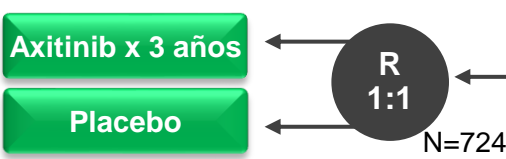
PROTECT estudio (pazopanib) NCT01235962

Elegibilidad
pT2 (G3-4), pT3-4, pN+ células claras RCC



ATLAS estudio (axitinib) NCT01599754

Elegibilidad
≥pT2 +/- N+ >50% células claras RCC



SORCE estudio (sorafenib) NCT00492258

Elegibilidad
Intermedio or high-riesgo células claras RCC or nccRCC



Eisen T, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:4064-75.
Haas NB, et al. *The Lancet.* 2016;387:2008-16.
Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:3916-23.
Gross-Goupil M, et al. *Ann Oncol.* 2018;29:2371-8.
Ravaud A, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2246-54.
Motzer RJ, et al. *Eur Urol.* 2018;73:62-8.

Estudios adyuvantes de inhibidor de la tirosina quinasa en el cáncer de riñón de alto riesgo

ASSURE estudio (sunitinib and sorafenib) NCT00326898

Elegibilidad
pT1b (G3-4), pT2-4, pN+ células claras RCC or nccRCC



SLP=supervivencia libre de progresión

STRAC estudio (Sunitinib) NCT00375674

Elegibilidad
pT3-4, pN+ células claras RCC



PROTECT estudio (pazopanib) NCT01235962

Elegibilidad
pT2 (G3-4), pT3-4, pN+ células claras RCC



ATLAS estudio (axitinib) NCT01599754

Elegibilidad
≥pT2 +/- N+ >50% células claras RCC



SORCE estudio (sorafenib) NCT00492258

Elegibilidad
Intermedio or high-riesgo células claras RCC or nccRCC

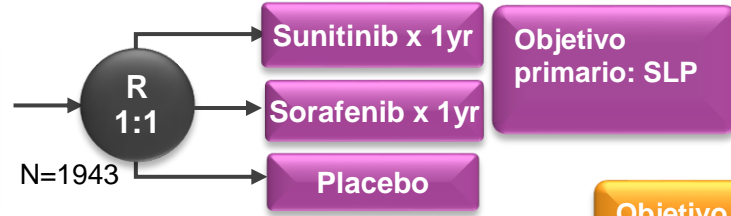


Eisen T, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:4064-75.
Haas NB, et al. *The Lancet.* 2016;387:2008-16.
Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:3916-23.
Gross-Goupil M, et al. *Ann Oncol.* 2018;29:2371-8.
Ravaud A, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2246-54.
Motzer RJ, et al. *Eur Urol.* 2018;73:62-8.

Estudios adyuvantes de inhibidor de la tirosina quinasa en el cancer de riñón de alto riesgo

ASSURE estudio (sunitinib and sorafenib) NCT00326898

Elegibilidad
pT1b (G3-4), pT2-4, pN+ células claras RCC or nccRCC



SLP=supervivencia libre de progresión

Objetivo primario: SLP



STRAC estudio (Sunitinib) NCT00375674

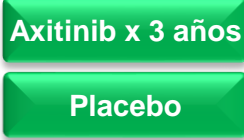
Elegibilidad
pT3-4, pN+ células claras RCC

PROTECT estudio (pazopanib) NCT01235962

Elegibilidad
pT2 (G3-4), pT3-4, pN+ células claras RCC



Objetivo primario: SLP



ATLAS estudio (axitinib) NCT01599754

Elegibilidad
≥pT2 +/- N+ >50% células claras RCC

SORCE estudio (sorafenib) NCT00492258

Elegibilidad
Intermedio or high-riesgo células claras RCC or nccRCC

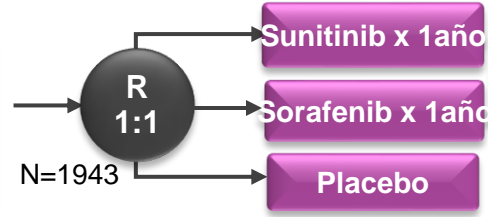


Eisen T, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:4064-75.
Haas NB, et al. *The Lancet.* 2016;387:2008-16.
Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:3916-23.
Gross-Goupil M, et al. *Ann Oncol.* 2018;29:2371-8.
Ravaud A, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2246-54.
Motzer RJ, et al. *Eur Urol.* 2018;73:62-8.

Estudios adyuvantes de inhibidor de la tirosina quinasa en el cancer de riñón de alto riesgo

ASSURE estudio (sunitinib and sorafenib) NCT00326898

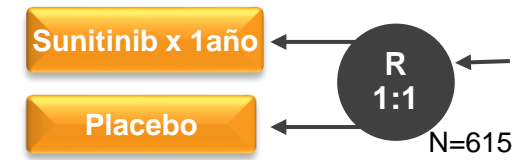
Elegibilidad
pT1b (G3-4), pT2-4, pN+ células claras RCC or nccRCC



Objetivo primario: SLP

STRAC estudio (Sunitinib) NCT00375674

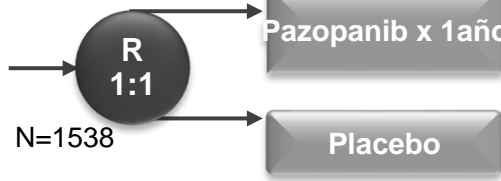
Elegibilidad
pT3-4, pN+ células claras RCC



Objetivo primario: SLP

PROTECT estudio (pazopanib) NCT01235962

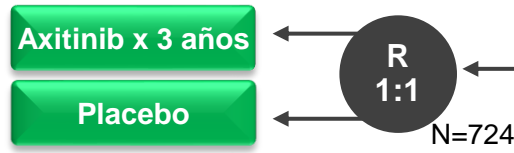
Elegibilidad
pT2 (G3-4), pT3-4, pN+ células claras RCC



Objetivo primario: SLP

ATLAS estudio (axitinib) NCT01599754

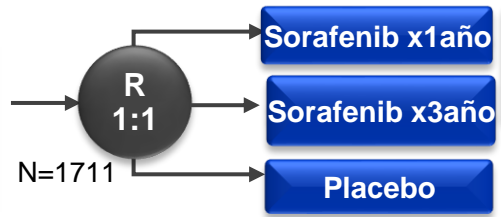
Elegibilidad
≥pT2 +/- N+ >50% células claras RCC



Objetivo primario: SLP

SORCE estudio (sorafenib) NCT00492258

Elegibilidad
Intermedio or high-riesgo células claras RCC or nccRCC



Objetivo primario: SLP

Eisen T, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:4064-75.
 Haas NB, et al. *The Lancet*. 2016;387:2008-16.
 Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35:3916-23.
 Gross-Goupil M, et al. *Ann Oncol*. 2018;29:2371-8.
 Ravaud A, et al. *N Engl J Med*. 2016;375:2246-54.
 Motzer RJ, et al. *Eur Urol*. 2018;73:62-8.

Estudios adyuvantes de inhibidor de la tirosina quinasa en el cancer de riñón de alto riesgo

ASSURE estudio (sunitinib and sorafenib) NCT00326898

Elegibilidad
pT1b (G3-4), pT2-4, pN+ células claras RCC or nccRCC



SLP=supervivencia libre de progresión

STRAC estudio (Sunitinib) NCT00375674

Elegibilidad
pT3-4, pN+ células claras RCC



PROTECT estudio (pazopanib) NCT01235962

Elegibilidad
pT2 (G3-4), pT3-4, pN+ células claras RCC



ATLAS estudio (axitinib) NCT01599754

Elegibilidad
≥pT2 +/- N+ >50% células claras RCC



SORCE estudio (sorafenib) NCT00492258

Elegibilidad
Intermedio or high-riesgo células claras RCC or nccRCC



Eisen T, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:4064-75.
Haas NB, et al. *The Lancet.* 2016;387:2008-16.
Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:3916-23.
Gross-Goupil M, et al. *Ann Oncol.* 2018;29:2371-8.
Ravaud A, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2246-54.
Motzer RJ, et al. *Eur Urol.* 2018;73:62-8.

Estudios adyuvantes de inhibidor de la tirosina quinasa en el cancer de riñón de alto riesgo

ASSURE estudio
(sunitinib and sorafenib)
NCT00326898

Elegibilidad **NEGATIVO**
pT1b (G3-4), pT2-4, pN+
células claras RCC or nccRCC



SLP=supervivencia libre de progresión

STRAC estudio (Sunitinib)
NCT00375674

POSITIVO SLP
NEGATIVO OS



PROTECT estudio (pazopanib)
NCT01235962

Elegibilidad **NEGATIVO**
pT2 (G3-4), pT3-4, pN+
células claras RCC



ATLAS estudio (axitinib)
NCT01599754

NEGATIVO
>50% células claras RCC



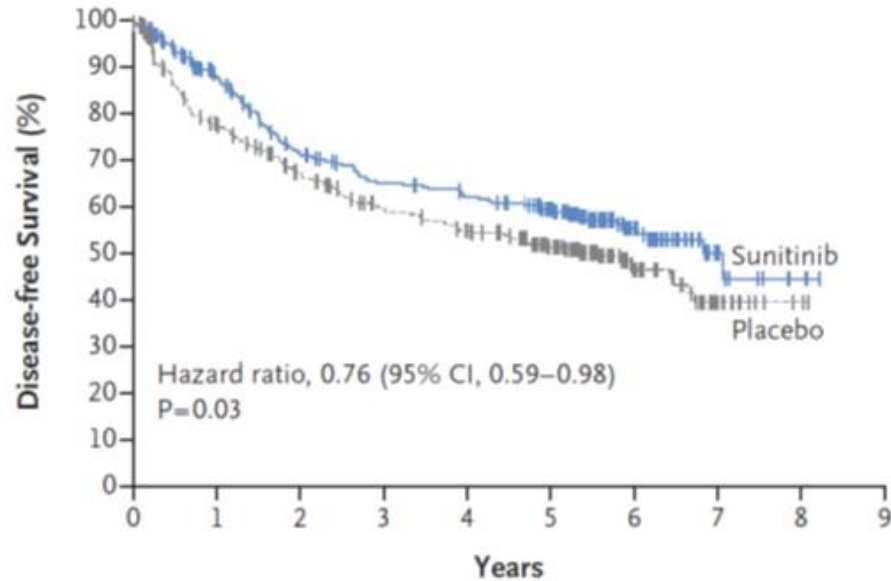
SORCE estudio (sorafenib)
NCT00492258

Elegibilidad **NEGATIVO**
Intermedio or high-riesgo
células claras RCC or nccRCC



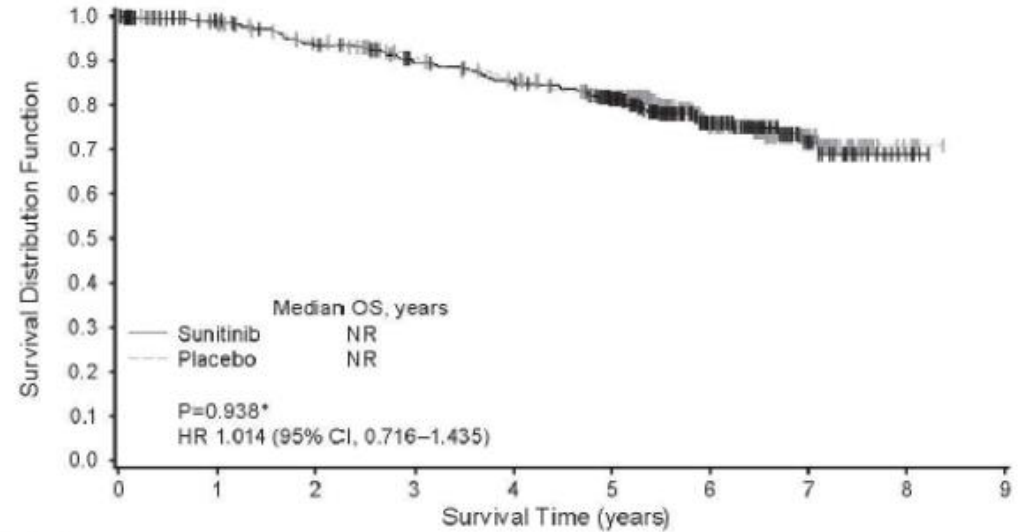
Eisen T, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:4064-75.
Haas NB, et al. *The Lancet.* 2016;387:2008-16.
Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:3916-23.
Gross-Goupil M, et al. *Ann Oncol.* 2018;29:2371-8.
Ravaud A, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2246-54.
Motzer RJ, et al. *Eur Urol.* 2018;73:62-8.

STRAC trial: Sunitinib adyuvante en el cancer del riñón de alto riesgo después de la nefrectomía



No. at Risk

Sunitinib	309	225	173	153	144	119	53	10	3	0
Placebo	306	220	181	150	135	102	37	10	2	0



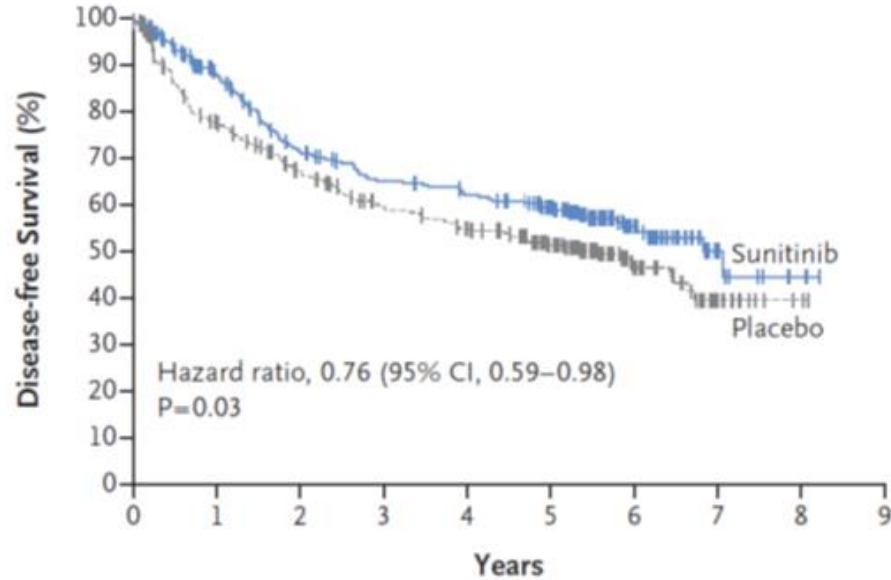
No. at risk

Sunitinib	309	278	258	236	222	196	98	31	4	0
Placebo	306	289	269	250	231	197	96	40	4	0

Objetivo primario:
supervivencia libre de progresión

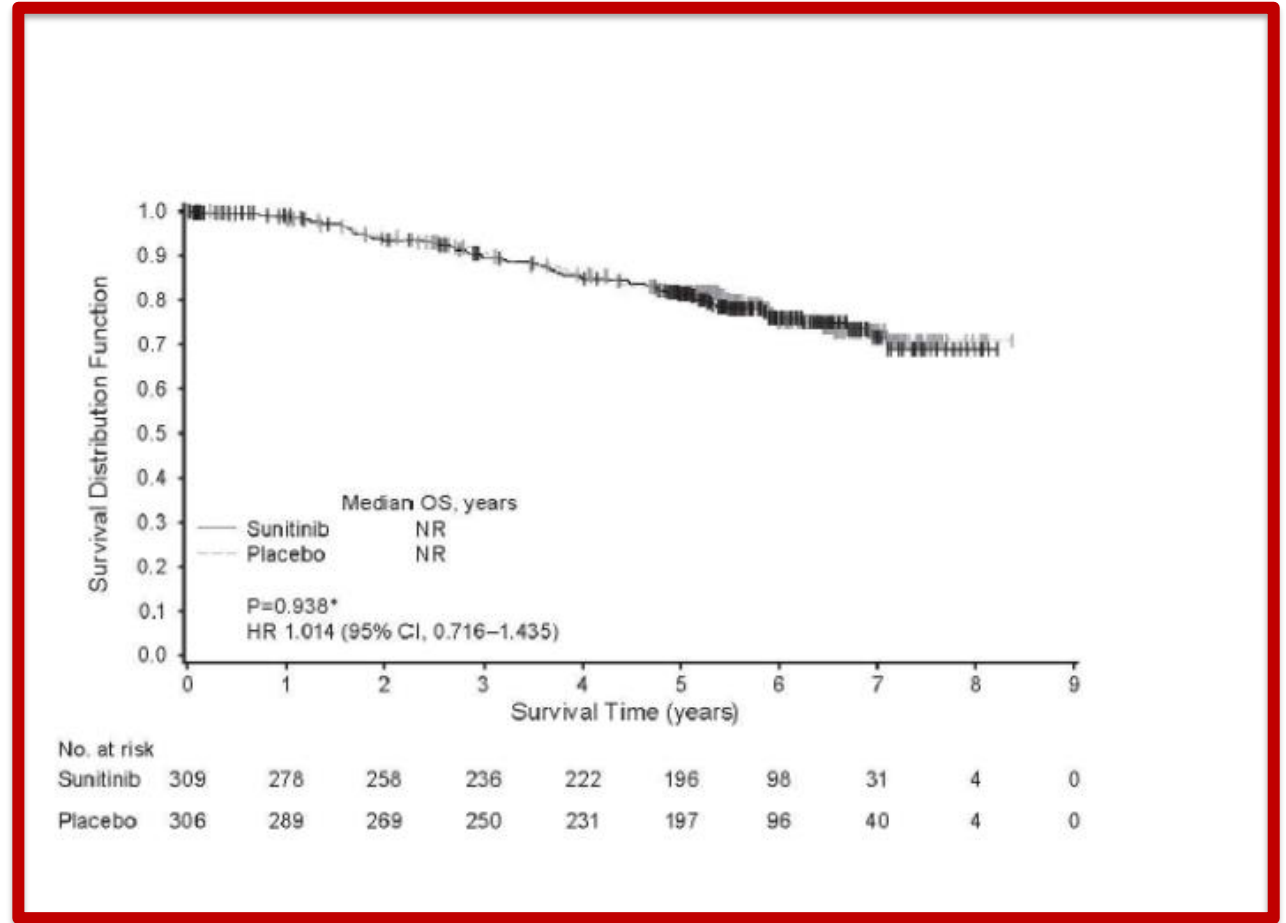
DFS, disease-free survival.
Ravaud A et al. *N Engl J Med* 2016;375(23):2246–2254.

STRAC trial: Sunitinib adyuvante en el cancer del riñón de alto riesgo después de la nefrectomía



No. at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sunitinib	309	225	173	153	144	119	53	10	3	0
Placebo	306	220	181	150	135	102	37	10	2	0



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sunitinib	309	278	258	236	222	196	98	31	4	0
Placebo	306	289	269	250	231	197	96	40	4	0

Objetivo primario:
supervivencia libre de progresión

DFS, disease-free survival.
Ravaud A et al. *N Engl J Med* 2016;375(23):2246-2254.

STRAC trial: Sunitinib adyuvante en el cancer del riñón de alto riesgo después de la nefrectomía

2017, la FDA aprobó sunitinib para el tratamiento adyuvante de pacientes con alto riesgo de cancer del riñón después de la nefrectomía

No. at
Sunitin
Placeb

DFS, disease-free survival.
Ravaud A et al. *N Engl J Med* 2016;375(23):2246–2254.

SWOG EVEREST Estudio de fase III de Everolimus adyuvante para cáncer renal

Study Design



Key Eligibility Criteria

- Fully-resected RCC within 12 weeks
- Radical or partial nephrectomy
- TNM stage
 - pT1b G3-4
 - pT2-4 any G
 - any N+
- Clear or non-clear cell
- No metastatic disease
- PS 0-1

Randomize
1:1

Everolimus 10 mg
p.o. daily x 54
weeks

Placebo
p.o. daily x 54
weeks

Stratification Factors:
Risk Group (Intermediate-High vs. Very High)
Histology (Clear cell vs. non-Clear Cell)
Performance Status (0 vs. 1)

Objetivo primarios:
supervivencia libre de
recidas



SWOG EVEREST Estudio de fase III de Everolimus adyuvante para cáncer renal

Supervivencia Libre de Recaídas

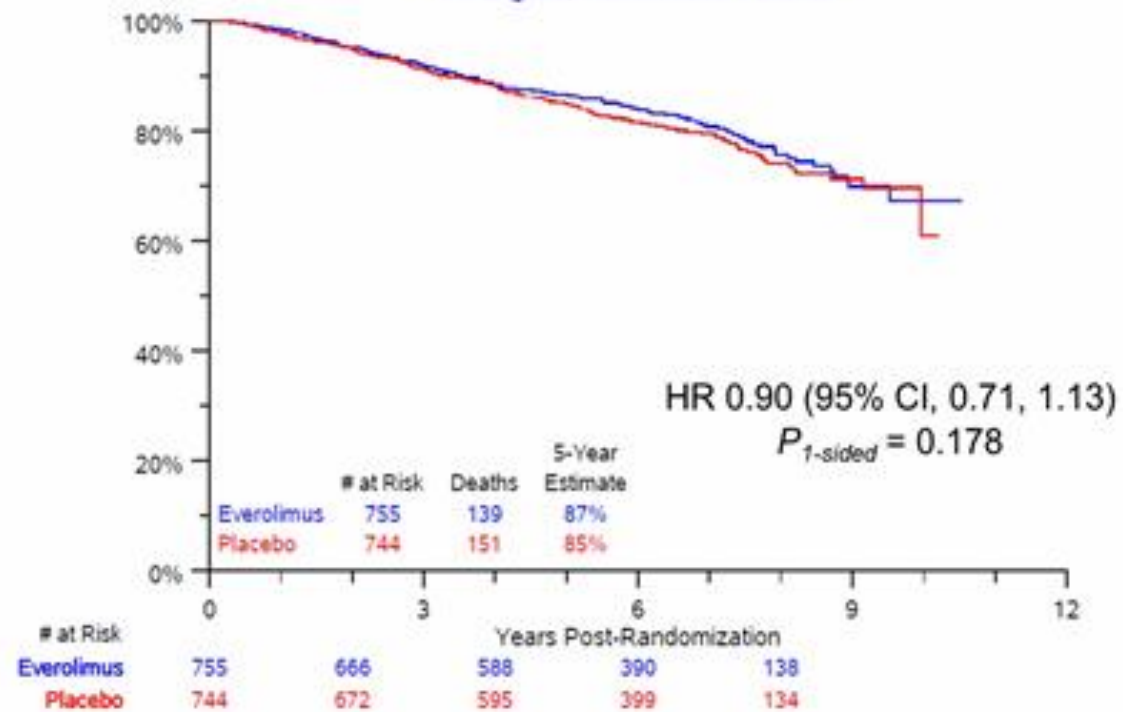
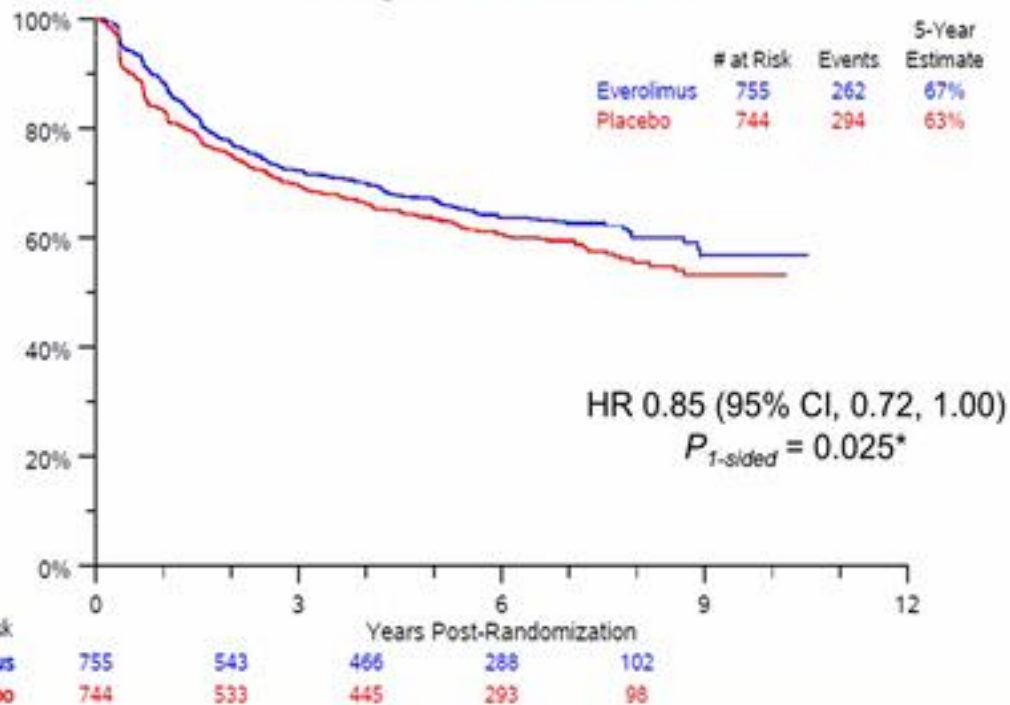
Supervivencia Global

No cumplió con el Objetivo primario predefinido

N=1499
NCT01120249

Recurrence-Free Survival
All Eligible, Randomized Patients

Overall Survival
All Eligible, Randomized Patients

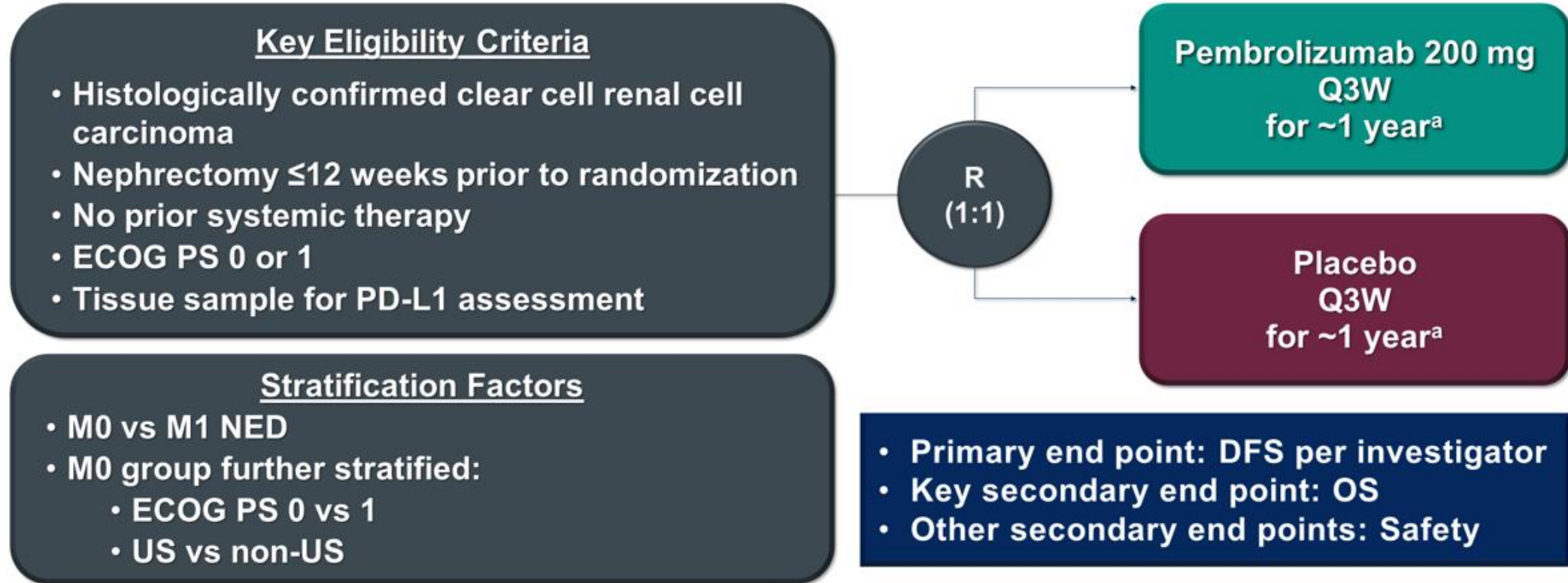


*did not cross prespecified p-value boundary for statistical significance of 0.022



Estudio de fase III de Pembrolizumab adyuvante para cáncer renal

KEYNOTE-564 Study Design



Objetivo primario:
supervivencia libre de progresión

Choueiri TK, et al. *N Engl J Med.* 2021 Aug 19;385(8):683-694

KEYNOTE 564: Estudio de fase III de Pembrolizumab adyuvante para cáncer renal

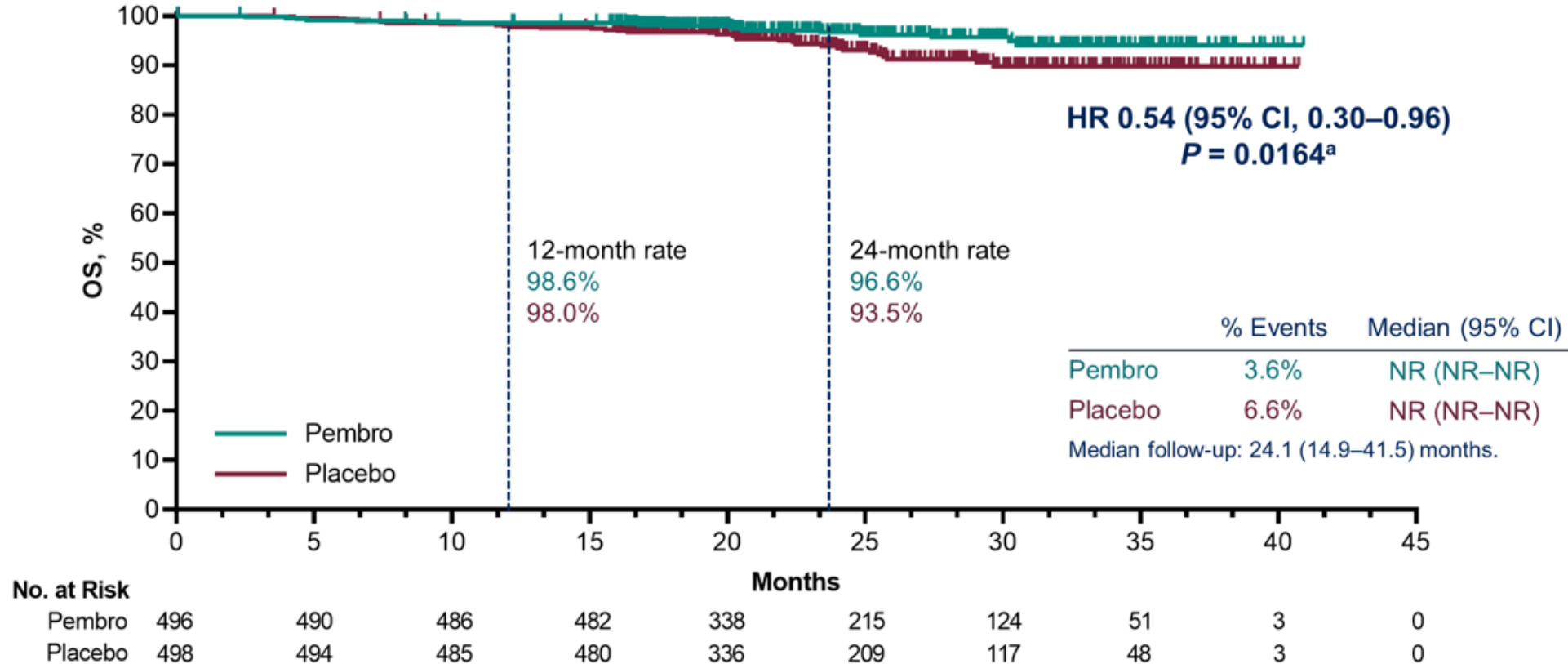
DFS by Investigator, ITT Population



Choueiri TK, et al., N Engl J Med. 2021 Aug 19;385(8):683-694

KEYNOTE 564: Estudio de fase III de Pembrolizumab adyuvante para cáncer renal

Interim OS Results, ITT Population



Choueiri TK, et al. *N Engl J Med*. 2021 Aug 19;385(8):683-694

Interim OS Results, ITT Population

Noviembre de 2021, la FDA aprobó pembrolizumab para el tratamiento adyuvante de pacientes con cancer del riñón con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas

No. a

Pembro	496	490	486	482	338	215	124	51	3	0
Placebo	498	494	485	480	336	209	117	48	3	0

Choueiri TK, et al. *N Engl J Med*. 2021 Aug 19;385(8):683-694

Estudios de cáncer de riñón adyuvantes/neoadyuvantes de fase III en curso

Name/Trial registration	Design	Targeted recruitment	Population	Treatment	Primary outcome
RAMPART NCT03288532	adyuvante	1750	Cáncer de riñón de células claras y de células no claras	Monitoreo activos. durvalumab vs. durvalumab and tremelimumab (1 año)	supervivencia libre de progresión and OS
PROSPER NCT03055013	neoadyuvante y adyuvante	805	Clear cell and non-clear cell RCC ≥T2 or N+	Nivolumab neoadyuvante (1-2 ciclos) y adyuvante (9 ciclos) vs. cirugía sola	supervivencia libre de progresión
IMmotion010 NCT03024996	adyuvante	778	Histología de células claras no metastásicas o sarcomatoide (M1 resecado permitido)	Atezolizumab vs. placebo (1 año)	supervivencia libre de progresión
Checkmate-914 NCT03138512	adyuvante	1600	Cáncer de riñón de células claras , pT2 grade 4/sarcomatoid, pT3-4 or N+	Nivolumab and ipilimumab vs. placebo	supervivencia libre de progresión

Apolo AB, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022 Apr;42:1-16

Estudios de cáncer de riñón adyuvantes/neoadyuvantes de fase III en curso

Name/Trial registration	Design	Targeted recruitment	Population	Treatment	Primary outcome
RAMPART NCT03288532	adyuvante	1750	Cáncer de riñón de células claras y de células no claras	Monitoreo activos. durvalumab vs. durvalumab and tremelimumab (1 año)	supervivencia libre de progresión and OS
RECIBIENDO PACIENTES					
PROSPER NCT03055013	neoadyuvante y adyuvante	805	Clear cell and non-clear cell RCC ≥T2 or N+	Nivolumab neoadyuvante (1-2 ciclos) y adyuvante (9 ciclos) vs. cirugía sola	supervivencia libre de progresión
ESPERANDO LOS DATOS					
IMmotion010 NCT03024996	adyuvante	778	Histología de células claras no metastásicas o sarcomatoide (M1 resecado permitido)	Atezolizumab vs. placebo (1 año)	supervivencia libre de progresión
Checkmate-914 NCT03138512	adyuvante	1600	Cáncer de riñón de células claras , pT2 grade 4/sarcomatoid, pT3-4 or N+	Nivolumab and ipilimumab vs. placebo	supervivencia libre de progresión

Apolo AB, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022 Apr;42:1-16

Estudios de cáncer de riñón adyuvantes/neoadyuvantes de fase III en curso

Registro de nombre/prueba	Diseño	Contratación selectiva	Población	Tratamiento	Objetivo primario
RAMPART NCT03288532	adyuvante	1750	Cáncer de riñón de células claras y de células no claras	Monitoreo activos. durvalumab vs. durvalumab and tremelimumab (1 año)	supervivencia libre de progresión and OS
PROSPER NCT03055013	neoadyuvante y adyuvante	805	Clear cell and non-clear cell RCC ≥T2 or N+	Nivolumab neoadyuvante (1-2 ciclos) y adyuvante (9 ciclos) vs. cirugía sola	supervivencia libre de progresión
IMmotion010 NCT03024996	adyuvante	778	Histología de células claras no	Atezolizumab vs. placebo	supervivencia libre de progresión
Checkmate-914 NCT03138512	adyuvante	1600	Cáncer de riñón de células claras , pT2 grade 4/sarcomatoid, pT3-4 or N+	Nivolumab and ipilimumab vs. placebo	supervivencia libre de progresión

ENROLLING

AWAITING DATA

NEGATIVO (COMUNICADO DE PRENSA), JULIO 2022)

Apolo AB, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022 Apr;42:1-16

Estudios de cáncer de riñón adyuvantes/neoadyuvantes de fase III en curso

Registro de nombre/prueba	Diseño	Contratación selectiva	Población	Tratamiento	Objetivo primario
RAMPART NCT03288532	adyuvante	1750	Cáncer de riñón de células claras y de células no claras	Monitoreo activos. durvalumab vs. durvalumab and tremelimumab (1 año)	supervivencia libre de progresión and OS
PROSPER NCT03055013	neoadyuvante y adyuvante	805	Clear cell and non-clear cell RCC ≥T2 or N+	Nivolumab neoadyuvante (1-2 ciclos) y adyuvante (9 ciclos) vs. cirugía sola	supervivencia libre de progresión
IMmotion010 NCT03024996	adyuvante	778	Histología de células claras no	Atezolizumab vs. placebo	supervivencia libre de progresión
Checkmate-914 NCT03138512			N+		supervivencia libre de progresión

ENROLLING

AWAITING DATA

NEGATIVO (COMUNICADO DE PRENSA, JULIO 2022)

NEGATIVO (COMUNICADO DE PRENSA, JULIO 2022)

Apolo AB, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022 Apr;42:1-16



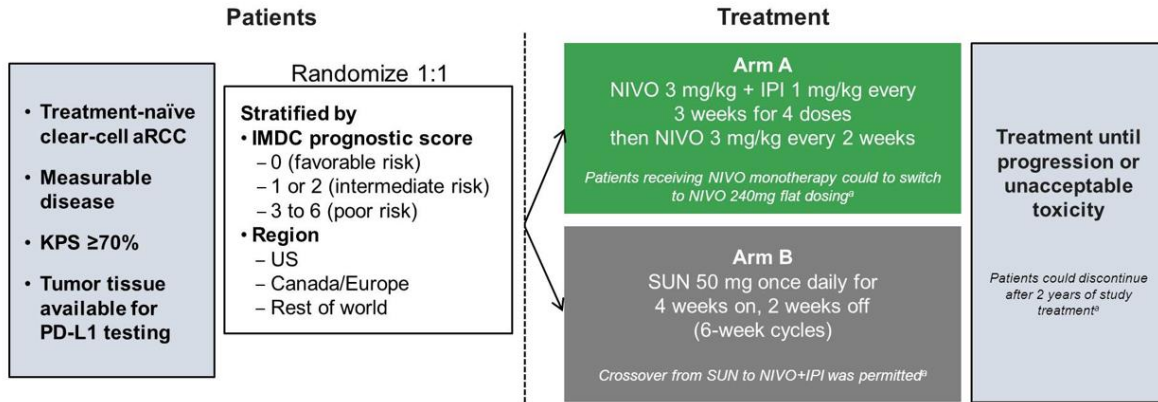
Terapia de primera línea para el
cáncer de riñón metastásico



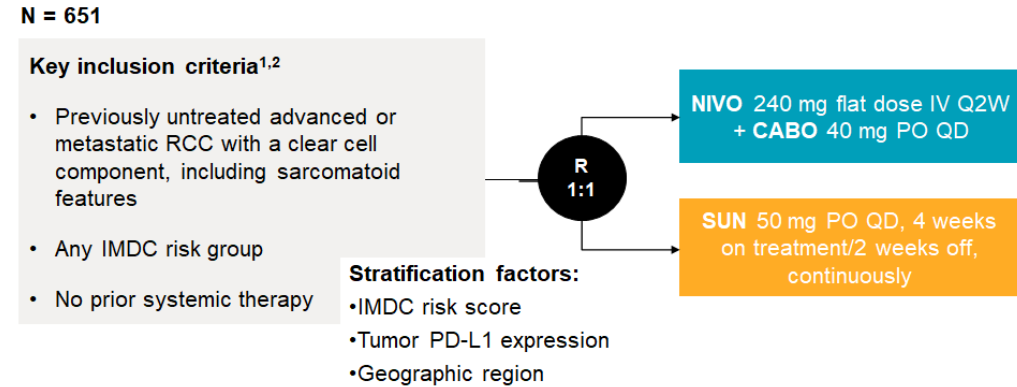
@apolo_andrea

Estudios combinados de primera línea de fase 3 en cáncer de riñón avanzado/metastásico

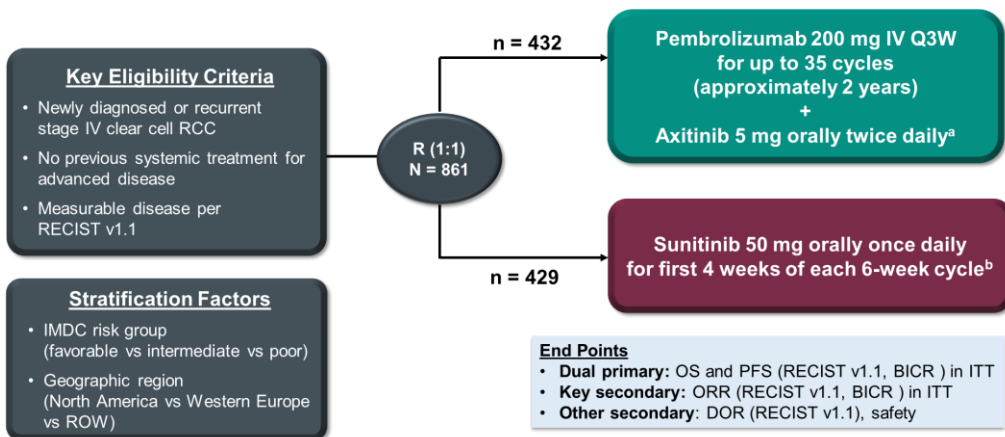
Checkmate 214: Nivolumab/Ipilimumab



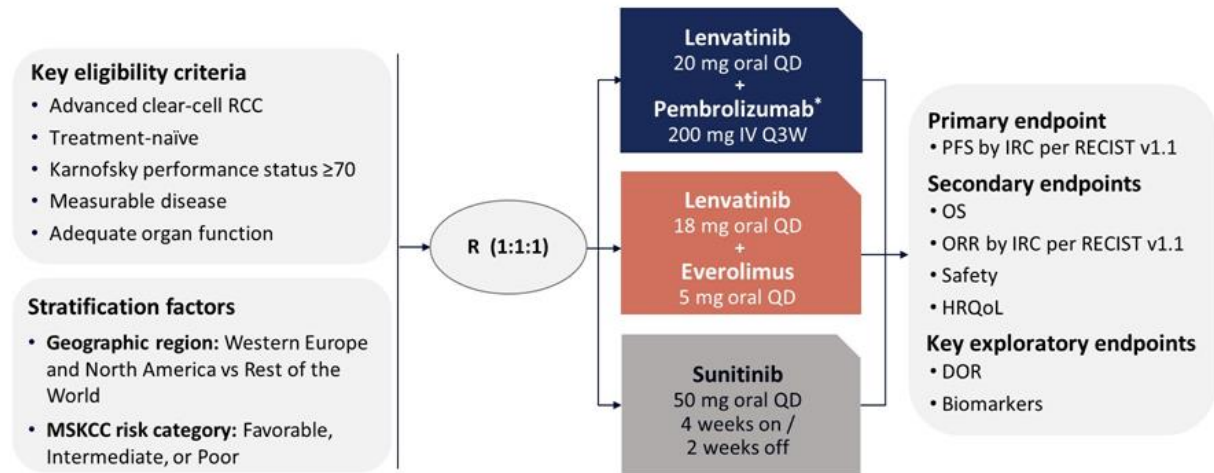
Checkmate 9ER: Cabozantinib/Nivolumab



KEYNOTE-426: Axitinib/Pembrolizumab

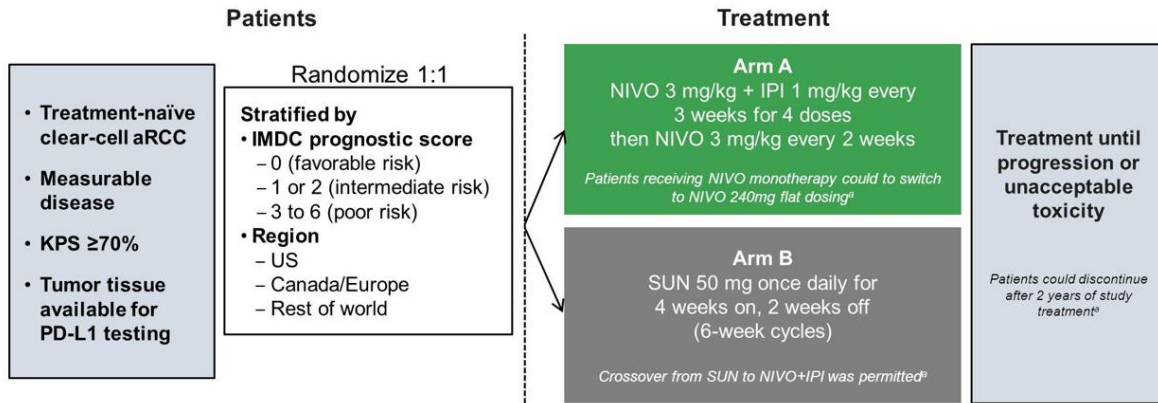


CLEAR: Lenvatinib/Pembrolizumab

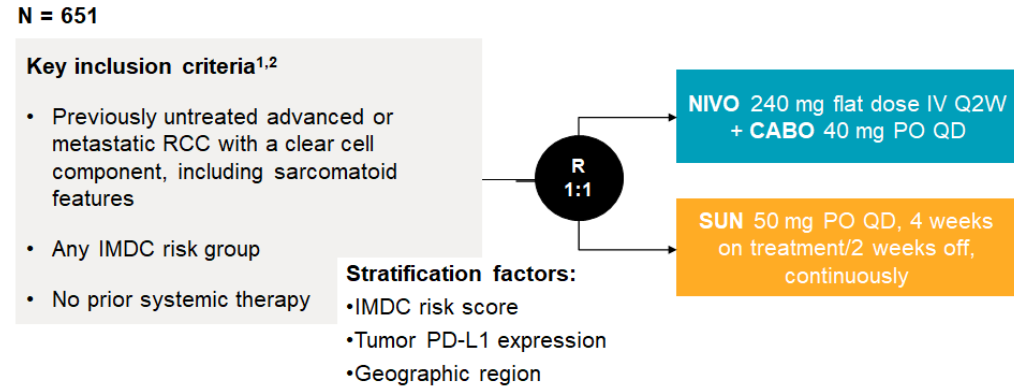


Estudios combinados de primera línea de fase 3 en cáncer de riñón avanzado/metastásico

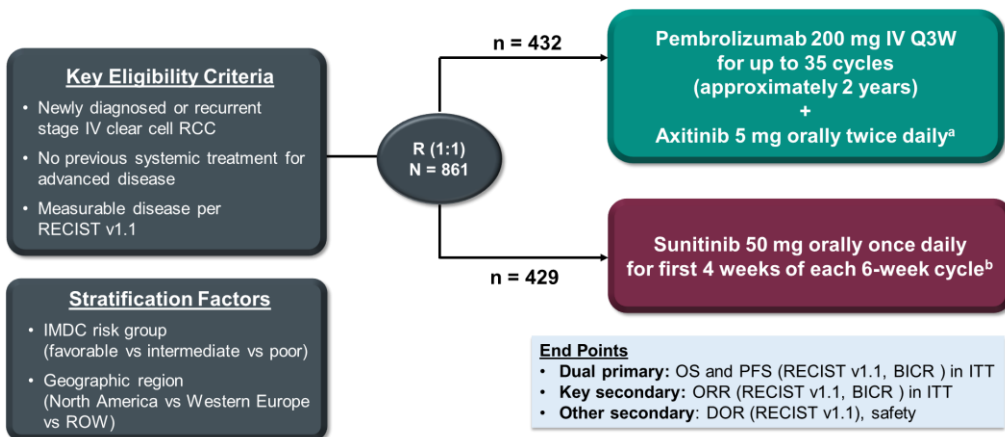
Checkmate 214: Nivolumab/Ipilimumab



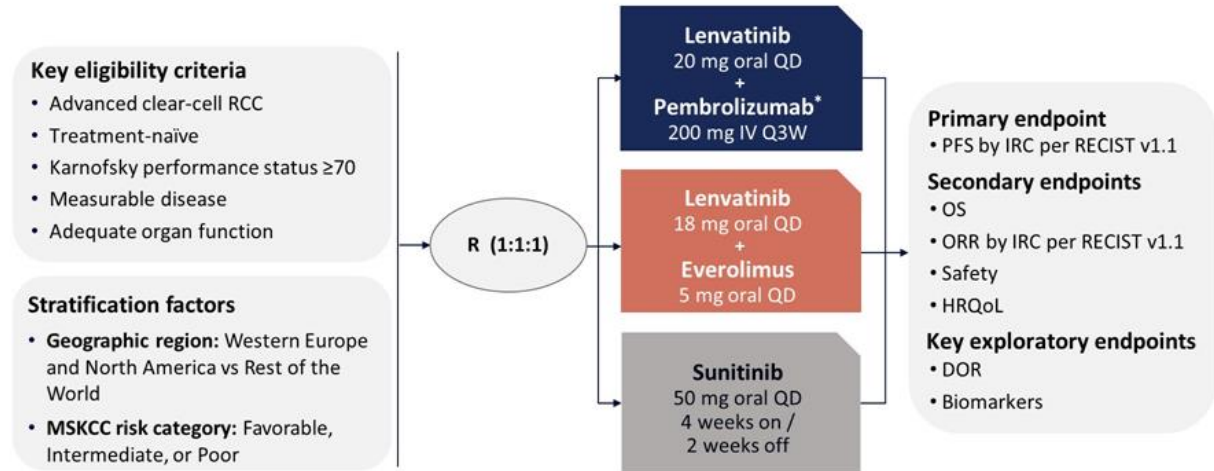
Checkmate 9ER: Cabozantinib/Nivolumab



KEYNOTE-426: Axitinib/Pembrolizumab

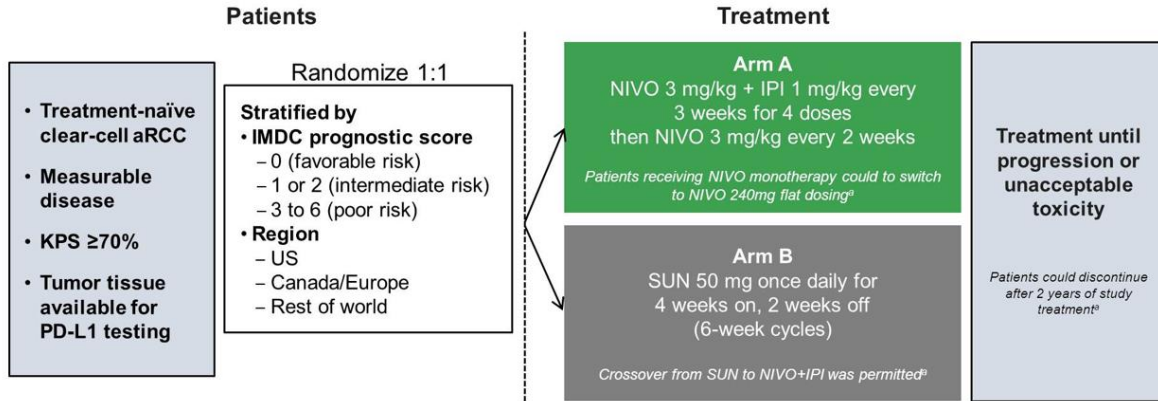


CLEAR: Lenvatinib/Pembrolizumab

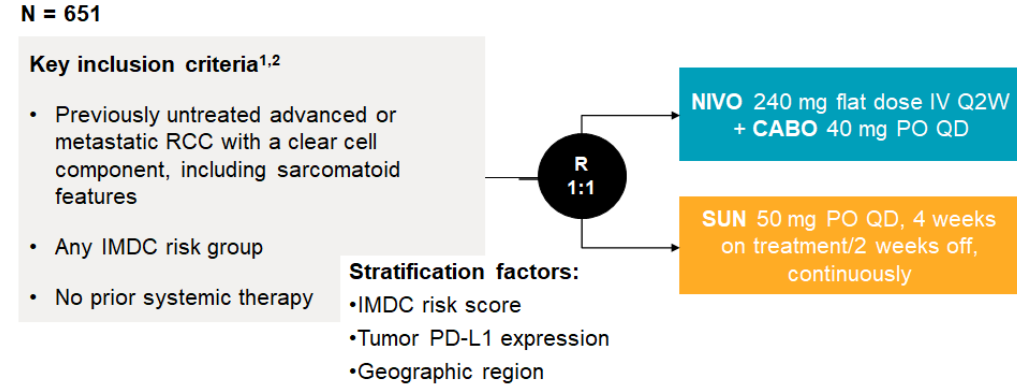


Estudios combinados de primera línea de fase 3 en cáncer de riñón avanzado/metastásico

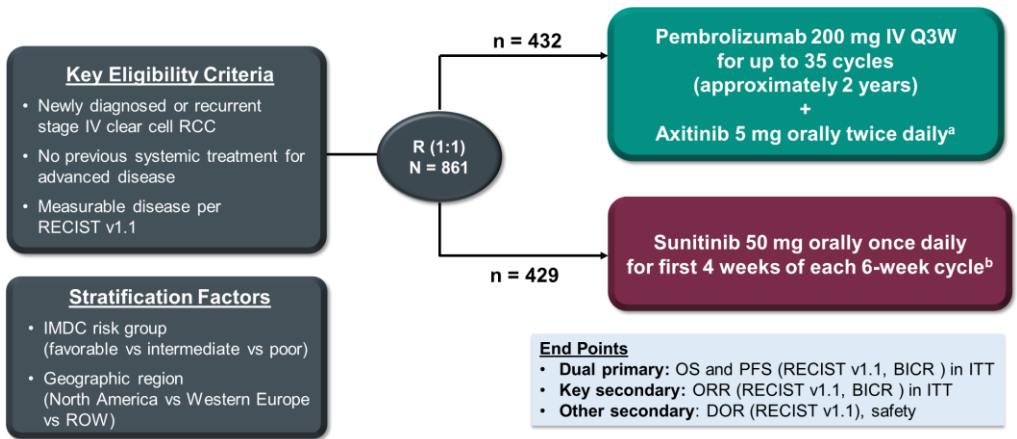
Checkmate 214: Nivolumab/Ipilimumab



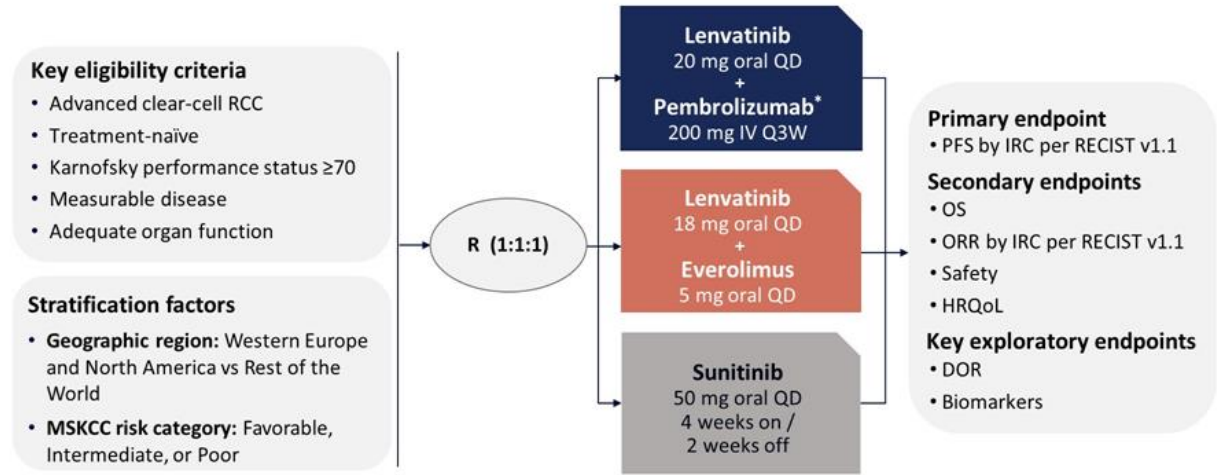
Checkmate 9ER: Cabozantinib/Nivolumab



KEYNOTE-426: Axitinib/Pembrolizumab

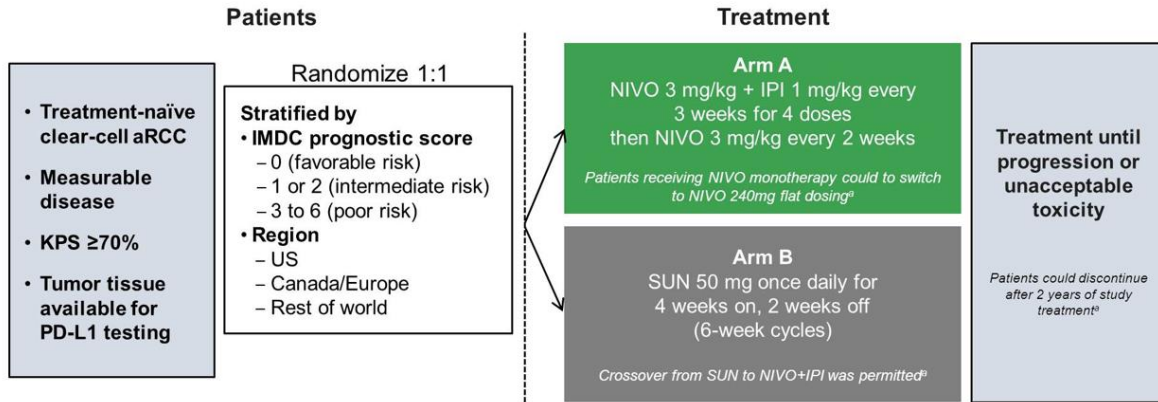


CLEAR: Lenvatinib/Pembrolizumab

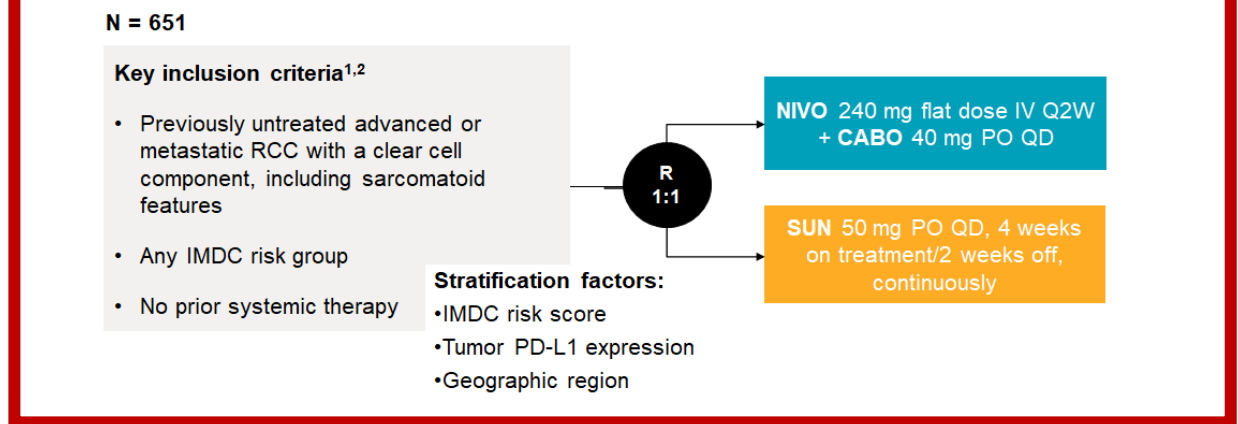


Estudios combinados de primera línea de fase 3 en cáncer de riñón avanzado/metastásico

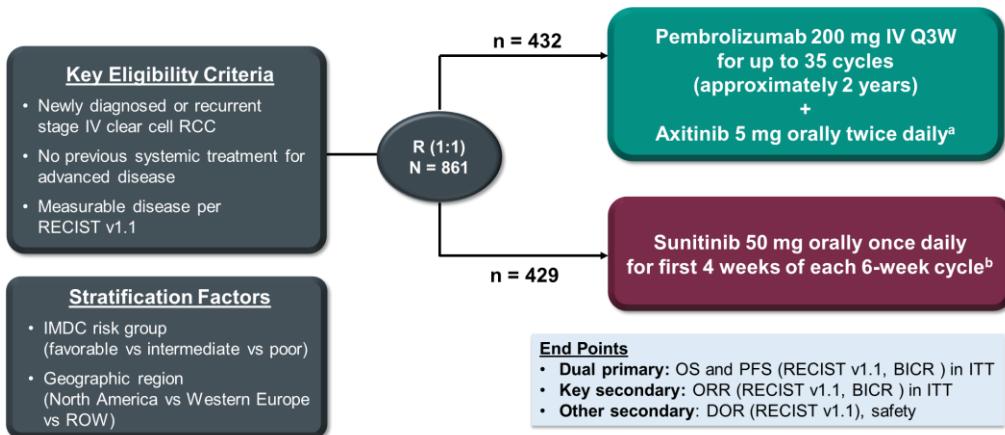
Checkmate 214: Nivolumab/Ipilimumab



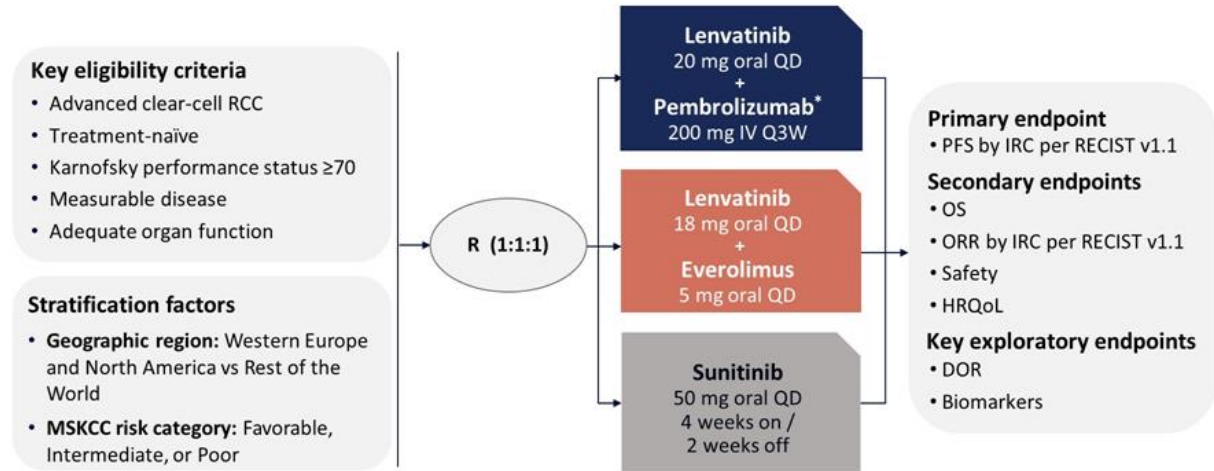
Checkmate 9ER: Cabozantinib/Nivolumab



KEYNOTE-426: Axitinib/Pembrolizumab

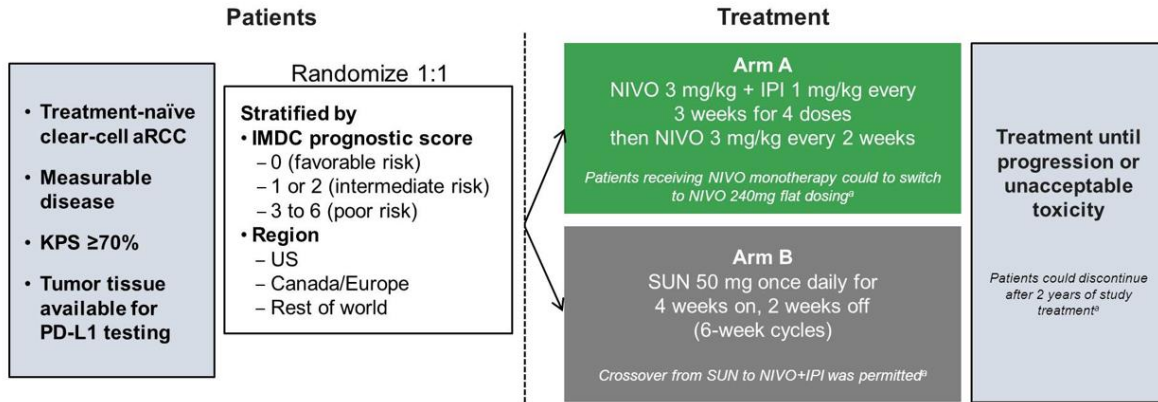


CLEAR: Lenvatinib/Pembrolizumab

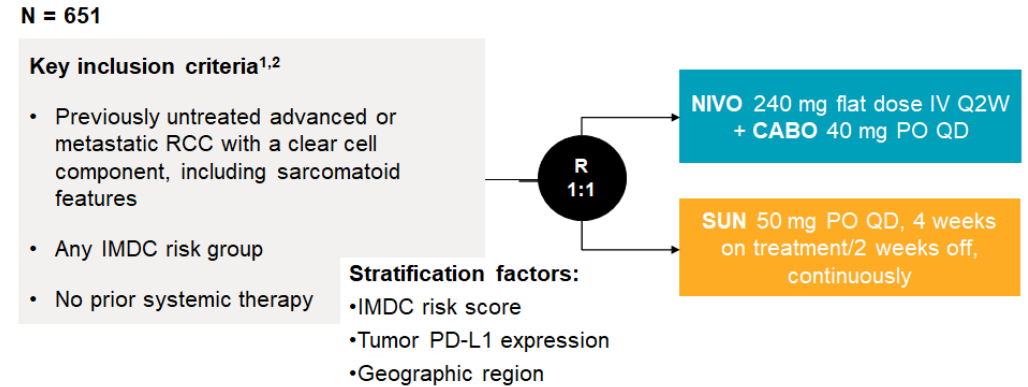


Estudios combinados de primera línea de fase 3 en cáncer de riñón avanzado/metastásico

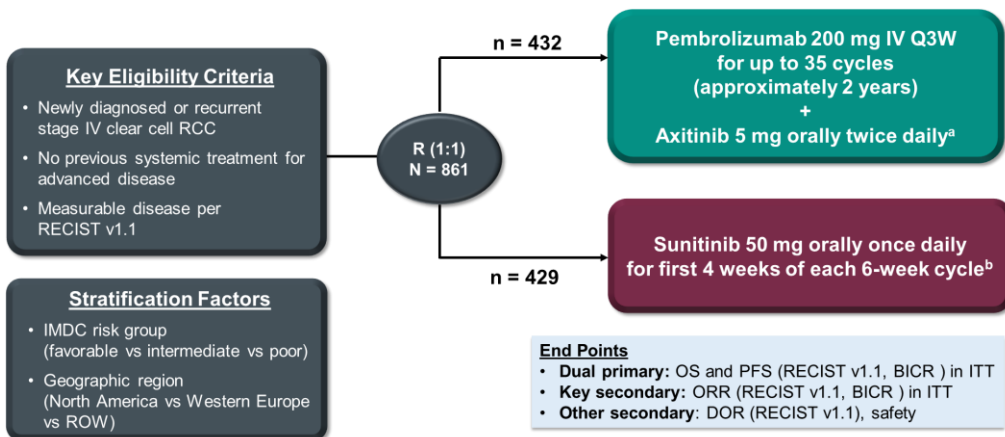
Checkmate 214: Nivolumab/Ipilimumab



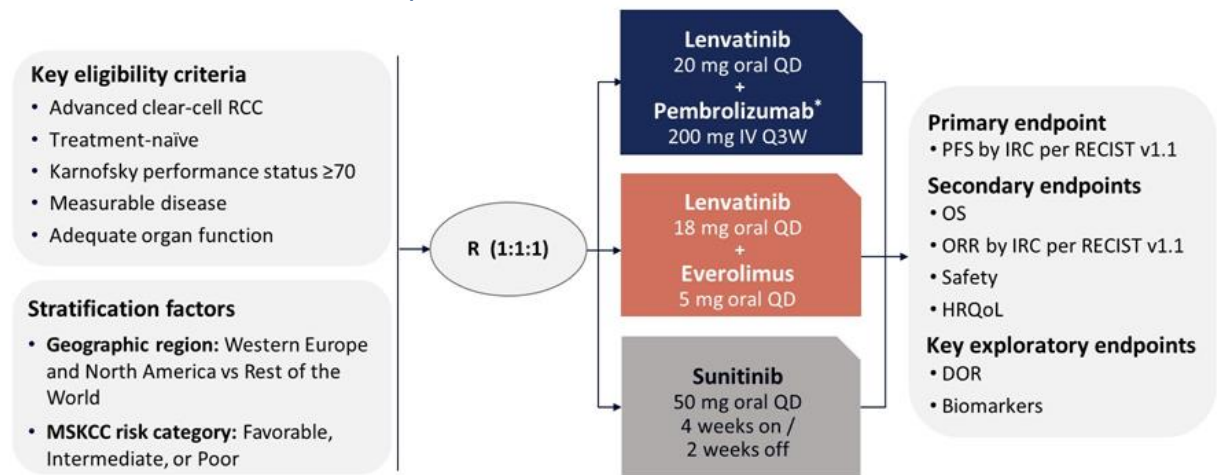
Checkmate 9ER: Cabozantinib/Nivolumab



KEYNOTE-426: Axitinib/Pembrolizumab



CLEAR: Lenvatinib/Pembrolizumab



Resumen de Estudios Aleatorizados de Combinación de Primera Línea de Fase 3 en Cáncer de Riñón

CHECKMATE-214 ¹		KEYNOTE-426 ²		CHECKMATE-9ER ³		CLEAR ⁴	
N=1096		N=861		N=651		N=1069	
FDA Approved 2018		FDA Approved 2019		FDA Approved 2021		FDA Approved 2021	
Nivolumab + Ipilimumab	vs. Sunitinib	Axitinib + Pembrolizumab	vs. Sunitinib	Cabozantinib + Nivolumab	vs. Sunitinib	Lenvatinib + Pembrolizumab	vs. Sunitinib

1. Motzer R et al N Engl J Med 2018; 378:1277-1290; 2. Rini B et al N Engl J Med 2019; 380:1116-11273. Choueiri et al., N Engl J Med 2021; 384:829-841; 4. Motzer R et al., N Engl J Med 2021;384:1289-300.); 5. Heng DY, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794-5799

Presented By:



Andrea B. Apolo, MD

@apolo_andrea

#ASCO21

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permission required for reuse.

2021 ASCO
ANNUAL MEETING

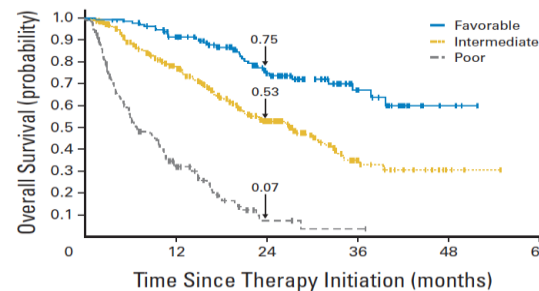
Resumen de Estudios Aleatorizados de Combinación de Primera Línea de Fase 3 en Cáncer de Riñón

CHECKMATE-214 ¹		KEYNOTE-426 ²		CHECKMATE-9ER ³		CLEAR ⁴	
N=1096		N=861		N=651		N=1069	
FDA Approved 2018		FDA Approved 2019		FDA Approved 2021		FDA Approved 2021	
Nivolumab + Ipilimumab	vs. Sunitinib	Axitinib + Pembrolizumab	vs. Sunitinib	Cabozantinib + Nivolumab	vs. Sunitinib	Lenvatinib + Pembrolizumab	vs. Sunitinib

IMDC: Consorcio internacional de base de datos de cáncer de riñón

Criteria IMDC de pronóstico del cáncer de riñón metastásico⁵

1. KPS < 80% (estado de rendimiento)
2. Tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento
3. Hipercalcemia
4. Anemia
5. Neutrophilia
6. Trombocitosis

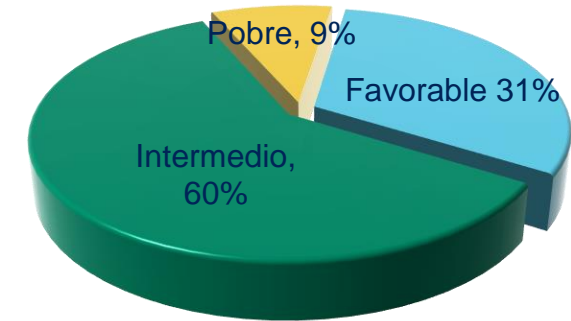
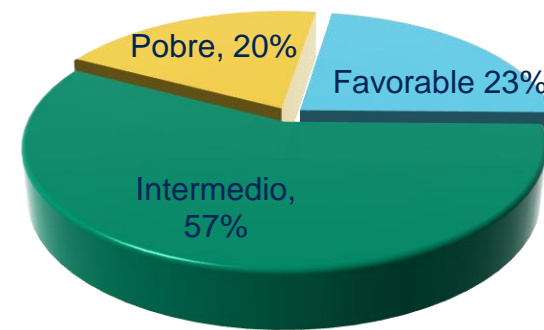
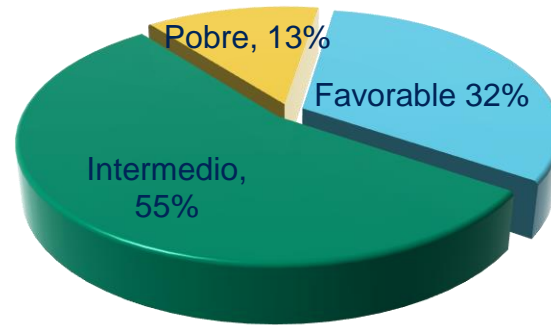
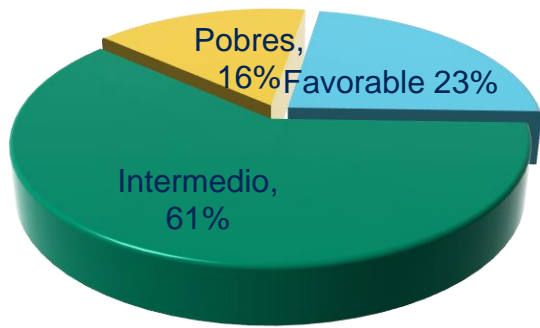


IMDC Grupo de riesgo	Supervivencia global (TKI era)
Bueno (0 factores de riesgo)	3-4 años
Intermedio (1-2 factores de riesgo)	27 Meses
Pobre (≥3 factores de riesgo)	8.8 Meses

1. Motzer R et al N Engl J Med 2018; 378:1277-1290; 2. Rini B et al N Engl J Med 2019; 380:1116-11273. Choueiri et al., N Engl J Med 2021; 384:829-841; 4. Motzer R et al., N Engl J Med 2021;384:1289-300.; 5. Heng DY, et al. J Clin Oncol. 2009;27(34):5794-5799

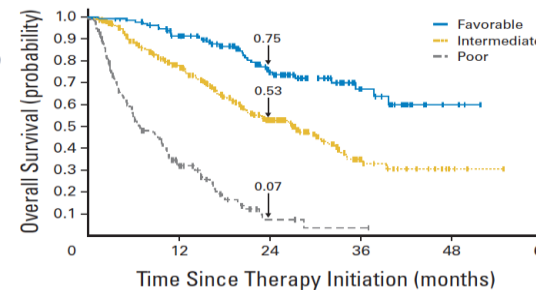
Resumen de Estudios Aleatorizados de Combinación de Primera Línea de Fase 3 en Cáncer de Riñón

CHECKMATE-214 ¹	KEYNOTE-426 ²	CHECKMATE-9ER ³	CLEAR ⁴
N=1096	N=861	N=651	N=1069
FDA Approved 2018	FDA Approved 2019	FDA Approved 2021	FDA Approval 2021
Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib	Axitinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib	Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib	Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib



Criterios IMDC de pronóstico del cáncer de riñón metastásico⁵

1. KPS < 80% (estado de rendimiento)
2. Tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento
3. Hipercalcemia
4. Anemia
5. Neutrophilia
6. Trombocitosis



IMDC Grupo de riesgo	Supervivencia global (TKI era)
Bueno (0 factores de riesgo)	3-4 años
Intermedio (1-2 factores de riesgo)	27 Meses
Pobre (≥3 factores de riesgo)	8.8 Meses

1. Motzer R et al N Engl J Med 2018; 378:1277-1290; 2. Rini B et al N Engl J Med 2019; 380:1116-11273. Choueiri et al., N Engl J Med 2021; 384:829-841; 4. Motzer R et al., N Engl J Med 2021;384:1289-300.; 5. Heng DY, et al. J Clin Oncol. 2009;27(34):5794-5799

Resumen de Estudios Aleatorizados de Combinación de Primera Línea de Fase 3 en Cáncer de Riñón

	CHECKMATE-214 ¹		KEYNOTE-426 ²		CHECKMATE-9ER ³		CLEAR ⁴			
	N=1096		N=861		N=651		N=1069			
mediana Seguimiento	42 months		42 months		24 months		27 months			
	Nivolumab + Ipilimumab	vs. Sunitinib	Axitinib + Pembrolizumab	vs. Sunitinib	Cabozantinib + Nivolumab	vs. Sunitinib	Lenvatinib + Pembrolizumab	vs. Sunitinib	Lenvatinib + Everolimus	vs. Sunitinib
mediana PFS ITT (m)	12.4	12.3	15.7	11.1	17.0	8.3	23.9	9.2	14.7	9.2
HR (95% CI)	0.88 (0.75–1.04)		0.90 (0.50–0.80)		0.52 (0.10–0.91)		0.90 (0.92–0.10)		0.65 (0.53–0.80)	
Grupo de riesgo (m)										
Favorable	17.0	28.8	20.7	17.8	24.7	12.8	28.1	12.9		
Intermedio/Pobre	11.6	8.3	13.8	8.2	17.5	8.5	22.1	5.9		
	HR 0.75 (0.62–0.90)		HR 0.67 (0.55–0.81)							

1. Motzer R et al JTC 2020;8:e000891; 2. Rini B et al J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4500); 3. Apolo AB et al., J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4553); 4. Grunwald V et al., J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4560)

Presented By:



Andrea B. Apolo, MD

@apolo_andrea

#ASCO21

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permission required for reuse.

2021 ASCO
ANNUAL MEETING

Resumen de Estudios Aleatorizados de Combinación de Primera Línea de Fase 3 en Cáncer de Riñón

	CHECKMATE-214 ¹		KEYNOTE-426 ²		CHECKMATE-9ER ³		CLEAR ⁴			
	N=1096		N=861		N=651		N=1069			
mediana Seguimiento	42 months		42 months		24 months		27 months			
	Nivolumab + Ipilimumab	vs. Sunitinib	Axitinib + Pembrolizumab	vs. Sunitinib	Cabozantinib + Nivolumab	vs. Sunitinib	Lenvatinib + Pembrolizumab	vs. Sunitinib	Lenvatinib + Everolimus	vs. Sunitinib
mediana OS ITT (m)	NR	38.4	57.5	48.5	NR	29.5	NR	NR	NR	NR
HR (95% CI)	0.72 (0.61–0.86)		0.73 (0.60–0.88)		0.66 (0.50–0.87)		0.66 (0.49–0.88)		1.15 (0.88–1.50)	
Grupo de riesgo (%)										
Favorable	NR	NR	72.3	73	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Intermedio/ Pobre	47.0	26.6	50.6	37.6	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	HR 0.66 (0.55–0.80)		HR 0.64 (0.52–0.80)		21.4		11.2			

1. Motzer R et al JTC 2020;8:e000891; 2. Rini B et al J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4500); 3. Apolo AB et al., J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4553); 4. Grunwald V et al., J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4560)

Presented By:



Andrea B. Apolo, MD

@apolo_andrea

#ASCO21

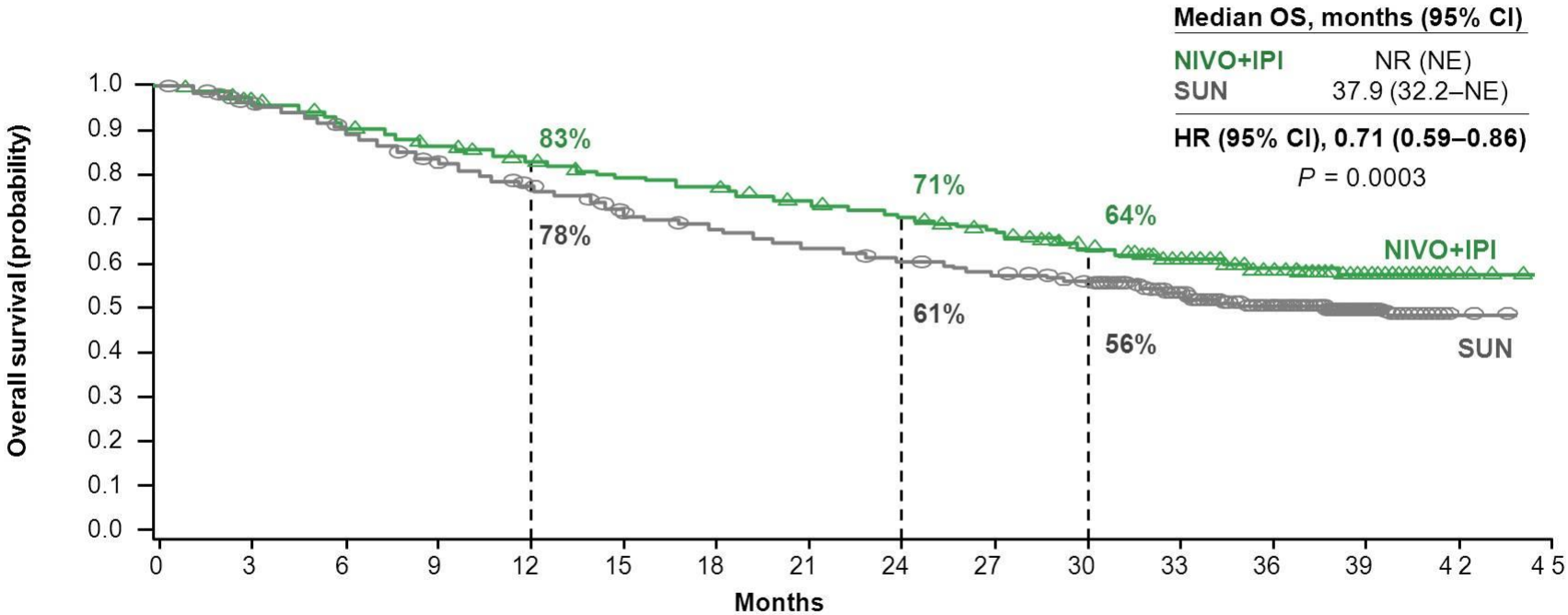
Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permission required for reuse.

2021 ASCO
ANNUAL MEETING

Checkmate 214: Supervivencia Global en todos los pacientes

CheckMate 214

Overall Survival: ITT Patients



No. at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
NIVO+IPI	550	523	492	464	443	425	410	389	371	351	327	271	161	58	4	0
SUN	546	507	472	435	404	367	345	325	310	295	275	232	145	55	5	0

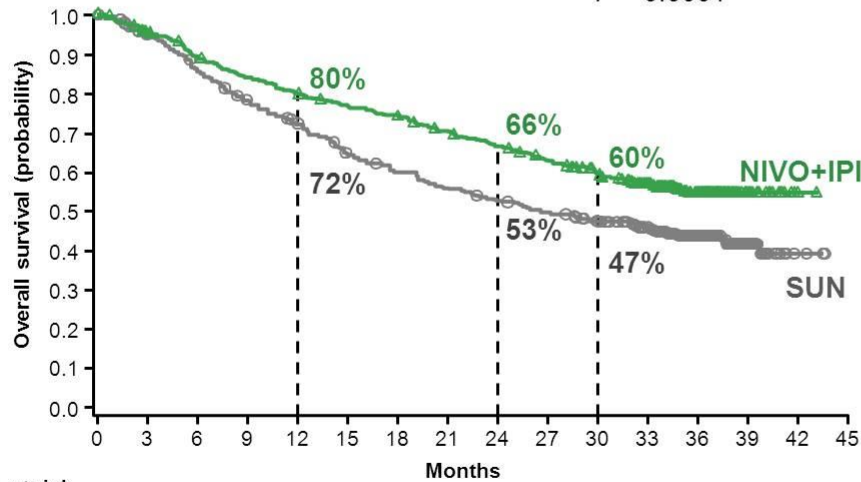
CI, confidence interval; NE, not estimable; NR, not reached.

Overall Survival: by IMDC Risk

Intermediate/poor risk

Median OS, months (95% CI)	
NIVO+IPI	NR (35.6–NE)
SUN	26.6 (22.1–33.4)

HR (95% CI), 0.66 (0.54–0.80)
P < 0.0001

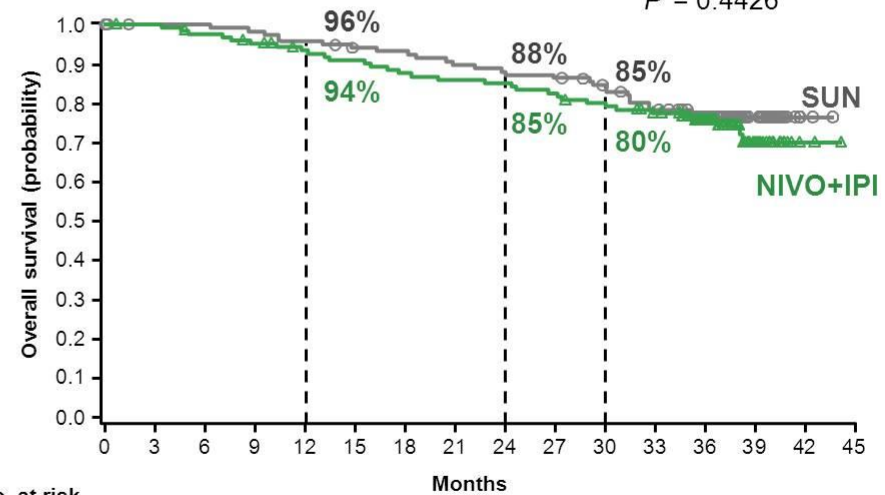


No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
NIVO+IPI	425	399	372	348	332	317	306	287	270	253	233	183	90	34	2	0
SUN	422	388	353	318	290	257	236	220	207	194	179	144	75	29	3	0

Favorable risk

Median OS, months (95% CI)	
NIVO+IPI	NR (NE)
SUN	NR (NE)

HR (95% CI), 1.22 (0.73–2.04)
P = 0.4426



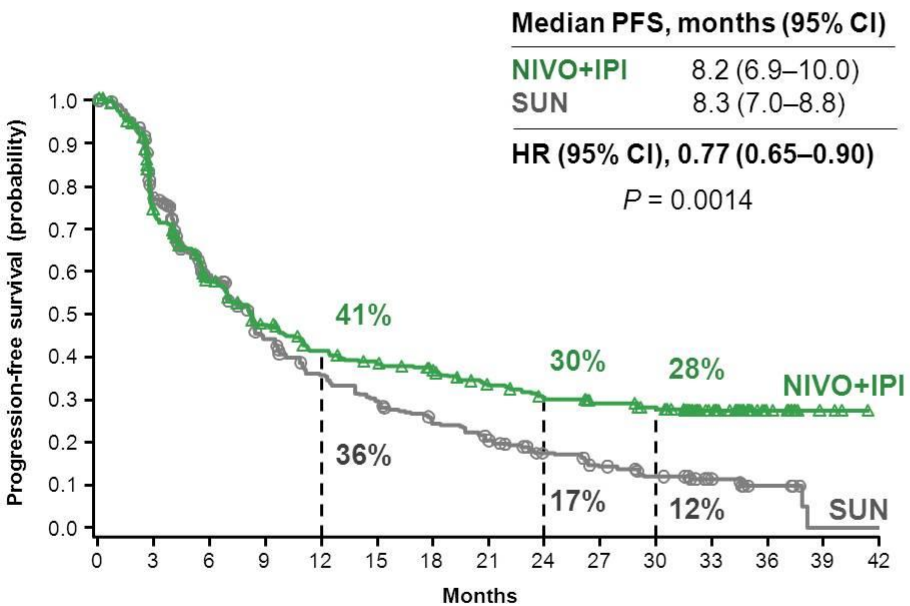
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
NIVO+IPI	125	124	120	116	111	108	104	102	101	98	94	88	71	24	2	0
SUN	124	119	119	117	114	110	109	105	103	101	96	88	70	26	2	0

Checkmate 214: SLP supervivencia global basada en el riesgo IMDC

CheckMate 214

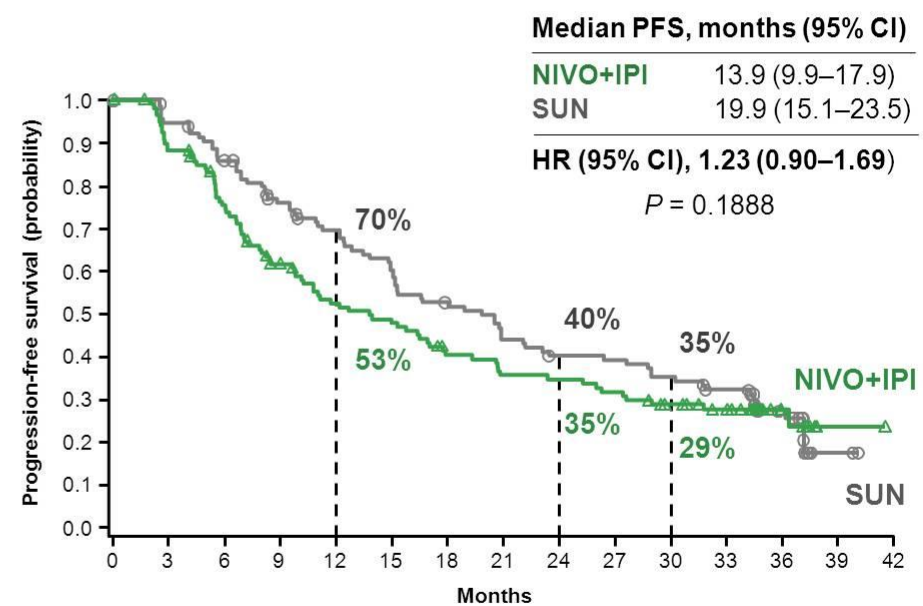
Investigator-Assessed Progression-Free Survival per RECIST v1.1: by IMDC risk

Intermediate/poor risk



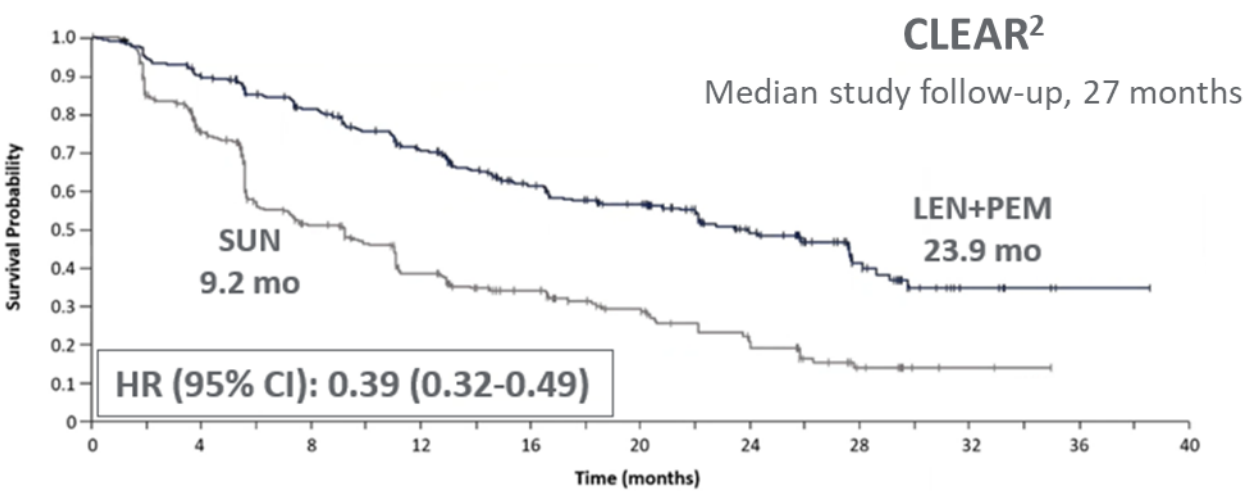
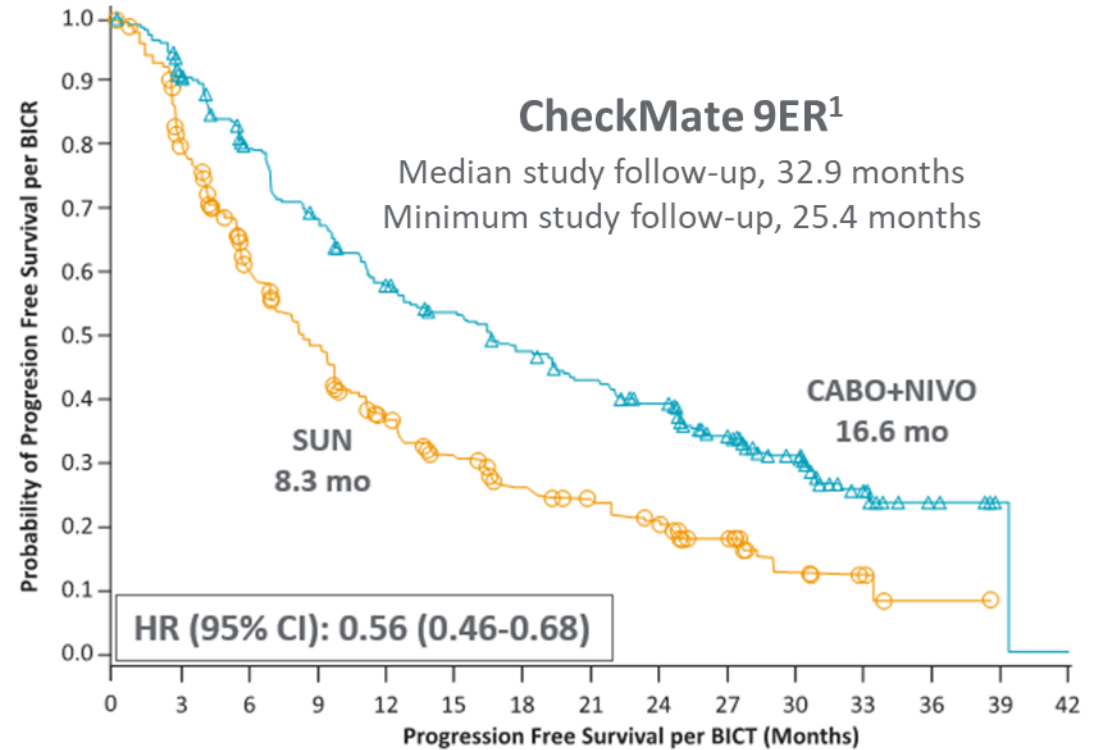
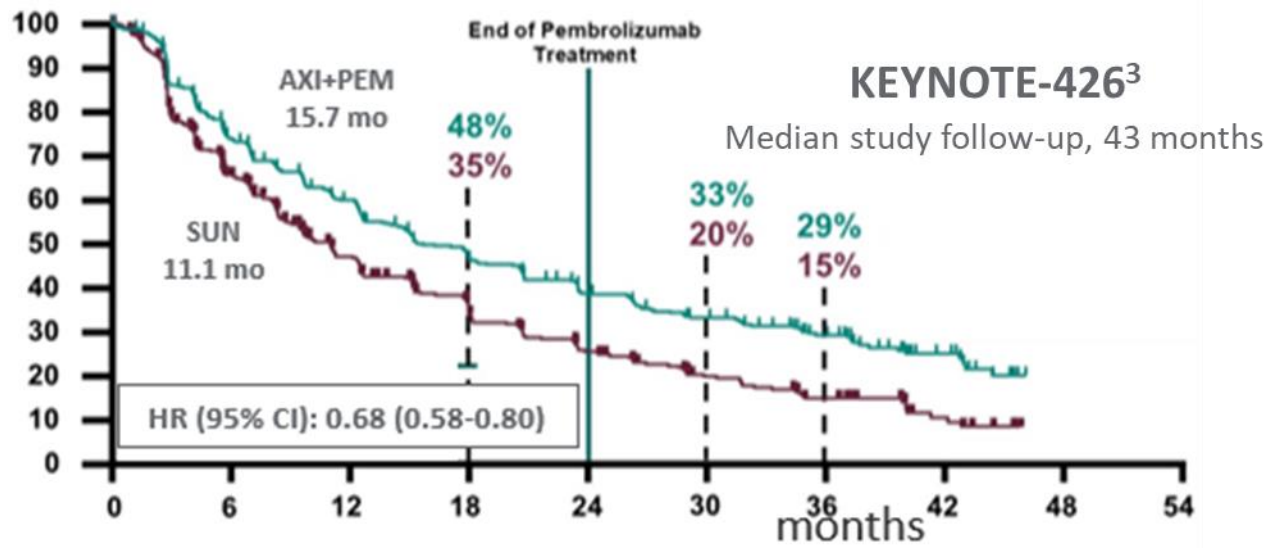
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
NIVO+IPI	425	296	218	173	147	135	125	106	95	87	81	48	17	3	0
SUN	422	295	200	142	111	93	75	60	44	34	26	16	6	0	0

Favorable risk



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
NIVO+IPI	125	107	88	69	57	53	42	37	36	33	27	22	8	1	0
SUN	124	109	98	83	74	64	55	46	41	40	36	31	15	2	0

Comparación de la supervivencia-libre de progresión en tres estudios de combinaciones de primera línea



1. Powles T, et al. ASCO GU 2022. Abstract 350. 2. Motzer RJ, et al. ASCO GU 2021. Abstract 269. 3. Rini BI, et al. ASCO 2021 Abstract 4500 oral.

Resumen de Estudios Aleatorizados de Combinación de Primera Línea de Fase 3 en Cáncer de Riñón

	CHECKMATE-214 ¹		KEYNOTE-426 ²		CHECKMATE-9ER ³		CLEAR ⁴			
	N=1096		N=861		N=651		N=1069			
US FDA	Approved 2018		Approved 2019		Approved 2021		Approved 2021			
	Nivolumab + Ipilimumab	vs. Sunitinib	Axitinib + Pembrolizumab	vs. Sunitinib	Cabozantinib + Nivolumab	vs. Sunitinib	Lenvatinib + Pembrolizumab	vs. Sunitinib	Lenvatinib + Everolimus	vs. Sunitinib
ORR/CR ITT (%)	39/11	33/2	60/10	40/4	55/9	28/4	71/16	36/4	54/10	36/4
Grupo de riesgo (%)										
Favorable	28/10	8/3	69/12	50/6	66/10	44/10	68/21	51/5		
Intermedio/ Pobre	42/10	26/1	57/9	35/2	56/11 38/5	29/3 10/1	72/14	66/4		
Longest mediana Follow-up	42 months		42 months		24 months		27 months			

1. Motzer R et al JITC 2020;8:e000891; 2. Rini B et al J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4500); 3. Apolo AB et al., J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4553); 4. Grunwald V et al., J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4560)

Presented By:

Andrea B. Apolo, MD



@apolo_andrea

#ASCO21

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permission required for reuse.



Resumen de Estudios Aleatorizados de Combinación de Primera Línea de Fase 3 en Cáncer de Riñón

	CHECKMATE-214 ¹		KEYNOTE-426 ²		CHECKMATE-9ER ³		CLEAR ⁴			
	N=1096		N=861		N=651		N=1069			
US FDA	Approved 2018		Approved 2019		Approved 2021		Approved 2021			
	Nivolumab + Ipilimumab	vs. Sunitinib	Axitinib + Pembrolizumab	vs. Sunitinib	Cabozantinib + Nivolumab	vs. Sunitinib	Lenvatinib + Pembrolizumab	vs. Sunitinib	Lenvatinib + Everolimus	vs. Sunitinib
mediana PFS ITT (m)	12.4	12.3	15.7	11.1	17.0	8.3	23.9	9.2	14.7	9.2
HR (95% CI)	0.88 (0.75–1.04)		0.68 (0.58–0.80)		0.52 (0.43–0.64)		0.39 (0.32–0.49)		0.65 (0.53–0.80)	
Grupo de riesgo (m)										
Favorable	17.0	28.8	20.7	17.8	24.7	12.8	28.1	12.9		
Intermedio/ Pobre	11.6	8.3	13.8	8.2	17.5	8.5	22.1	5.9		
	HR 0.75 (0.62–0.90)		HR 0.67 (0.55–0.81)		9.9	4.2				
mediana OS ITT (m)	NR	38.4	57.5	48.5	NR	29.5	NR	NR	NR	NR
HR (95% CI)	0.72 (0.61–0.86)		0.73 (0.60–0.88)		0.66 (0.50–0.87)		0.66 (0.49–0.88)		1.15 (0.88–1.50)	
Grupo de riesgo (%)										
Favorable	NR	NR	72.3	73	NR	NR	NR	NR		
Intermedio/ Pobre	47.0	26.6	50.6	37.6	NR	NR	NR	NR		
	HR 0.66 (0.55–0.80)		HR 0.64 (0.52–0.80)		21.4	11.2				
ORR/CR ITT (%)	39/11	33/2	60/10	40/4	55/9	28/4	71/16	36/4	54/10	36/4
Grupo de riesgo (%)										
Favorable	29/13	54/6	69/12	50/6	66/10	44/10	68/21	51/5		
Intermedio/ Pobre	42/10	26/1	57/9	35/2	56/11	29/3	72/14	66/4		
					38/5	10/1				
Longest mediana Follow-up	12 months		12 months		24 months		27 months			

1. Motzer R et al JITC 2020;8:e000891; 2. Rini B et al J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4500); 3. Apolo AB et al., J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4553); 4. Grunwald V et al., J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4560)

Presented By:

Andrea B. Apolo, MD

#ASCO21

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO.

Permission required for reuse.



@apolo_andrea

Resumen de Estudios Aleatorizados de Combinación de Primera Línea de Fase 3 en Cáncer de Riñón

CHECKMATE-214¹

KEYNOTE-426²

CHECKMATE-9ER³

CLEAR⁴

N=1096

N=861

N=651

N=1069

US FDA

hib

mediana PFS ITT (m)

HR (95% CI)

Grupo de riesgo (m)

Favorable
Intermedio/
Pobre

mediana OS ITT (m)
HR (95% CI)

Grupo de riesgo (%)

Favorable
Intermedio/
Pobre

ORR/CR ITT (%)

Grupo de riesgo (%)

Favorable
Intermedio/
Pobre

Longest mediana
Follow-up

- El tiempo sin tratamiento, Podemos incorporar opciones de interrupción de la terapia dentro de los ensayos clínicos?
- Terapias posteriores, ¿cuántos pacientes están pasando a terapias de segunda y tercera línea?
- Tolerancia al tratamiento, Cuales son los eventos de grado 3/4, retenciones/reducciones/interrupción de la dosis
- Criterios de valoración de la calidad de vida con el tratamiento

29/13
42/10

54/6
26/1

69/12
57/9

50/6
35/2

66/10
56/11
38/5

44/10
29/3
10/1

68/21
72/14

51/5
66/4

42 months

42 months

24 months

27 months

1. Apolo AB et al JTC 2020; 8:e000891; 2. Rini B et al J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4500); 3. Apolo AB et al., J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4553); 4. Grunwald V et al., J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4560)

Presented By:



Andrea B. Apolo, MD

@apolo_andrea

#ASCO21

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permission required for reuse.

2021 ASCO
ANNUAL MEETING

Ongoing First-line Phase 3 Study in Renal Cell Carcinoma Comparing Nivolpi vs CaboNivolpi

COSMIC-313 Study Schematic

N= 840

- **Cancer del Riñón avanzado o metastásico**
- **Componente de células claras**
- **Intermedio/Pobre riesgo**
- **Enfermedad medible**
- **Previamente no tratado**
- **Factores de estratificación**
- **Puntuación de riesgo IMDC (1-2 vs 3-6 factores)**
- **Región ([EE.UU. o Canadá o Europa o Australia o Nueva Zelanda] vs [América Latina o Asia])**

Randomization 1:1

Cabozantinib 40 mg PO QD
Nivolumab 3 mg/kg IV Q3W (4 doses)
Ipilimumab 1mg/kg IV Q3W (4 doses)
Followed by
Cabozantinib 40 mg PO QD
Nivolumab 480 mg flat dose IV Q4W (2 yrs)

Cabo-matched Placebo PO QD
Nivolumab 3 mg/kg IV Q3W (4 doses)
Ipilimumab 1mg/kg IV Q3W (4 doses)
Followed by
Cabo-matched Placebo PO QD
Nivolumab 480 mg flat dose IV Q4W (2 yrs)

Treat until RECIST 1.1 defined progression or unacceptable toxicity

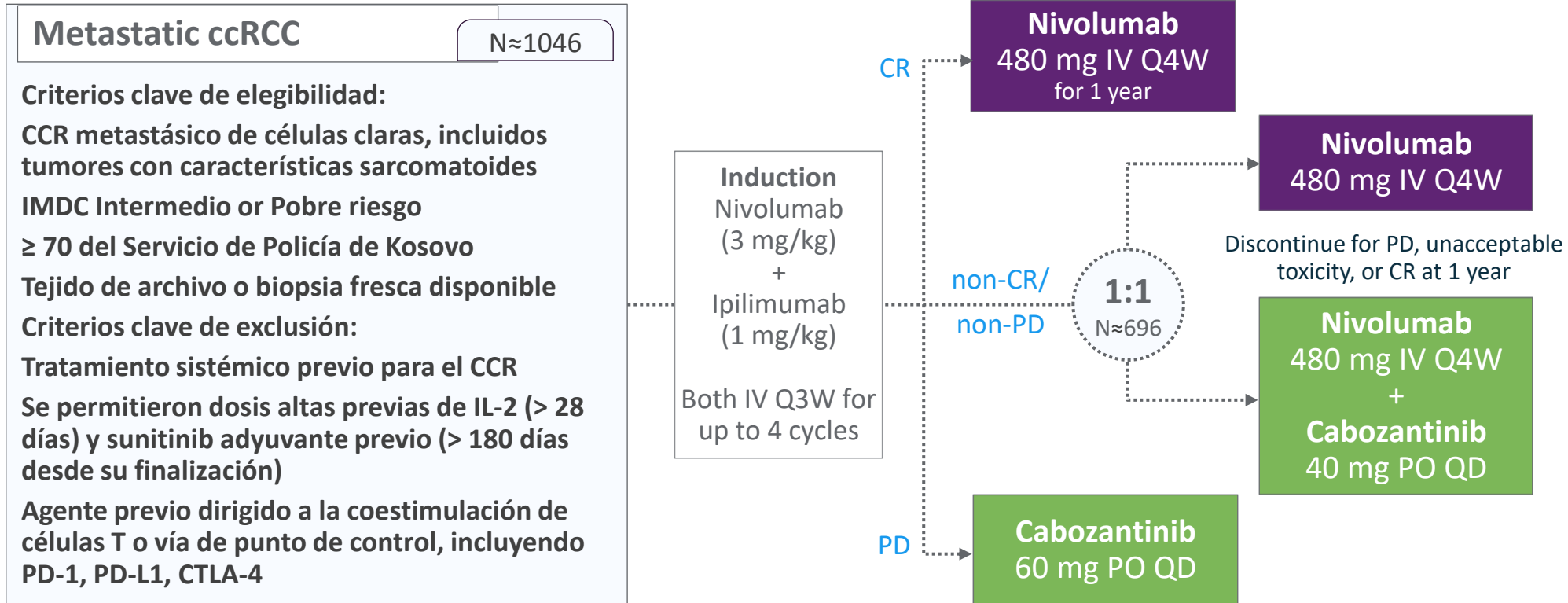
Patients may be treated beyond radiographic progression

NCT03937219

Primary endpoint: PFS per RECIST 1.1 by BIRC
Secondary endpoint: Overall survival



| PDIGREE Estudio de fase 3 de Nivo+Ipi seguido de Nivo vs Cabo+Nivo en Cancer del riñón metastásico

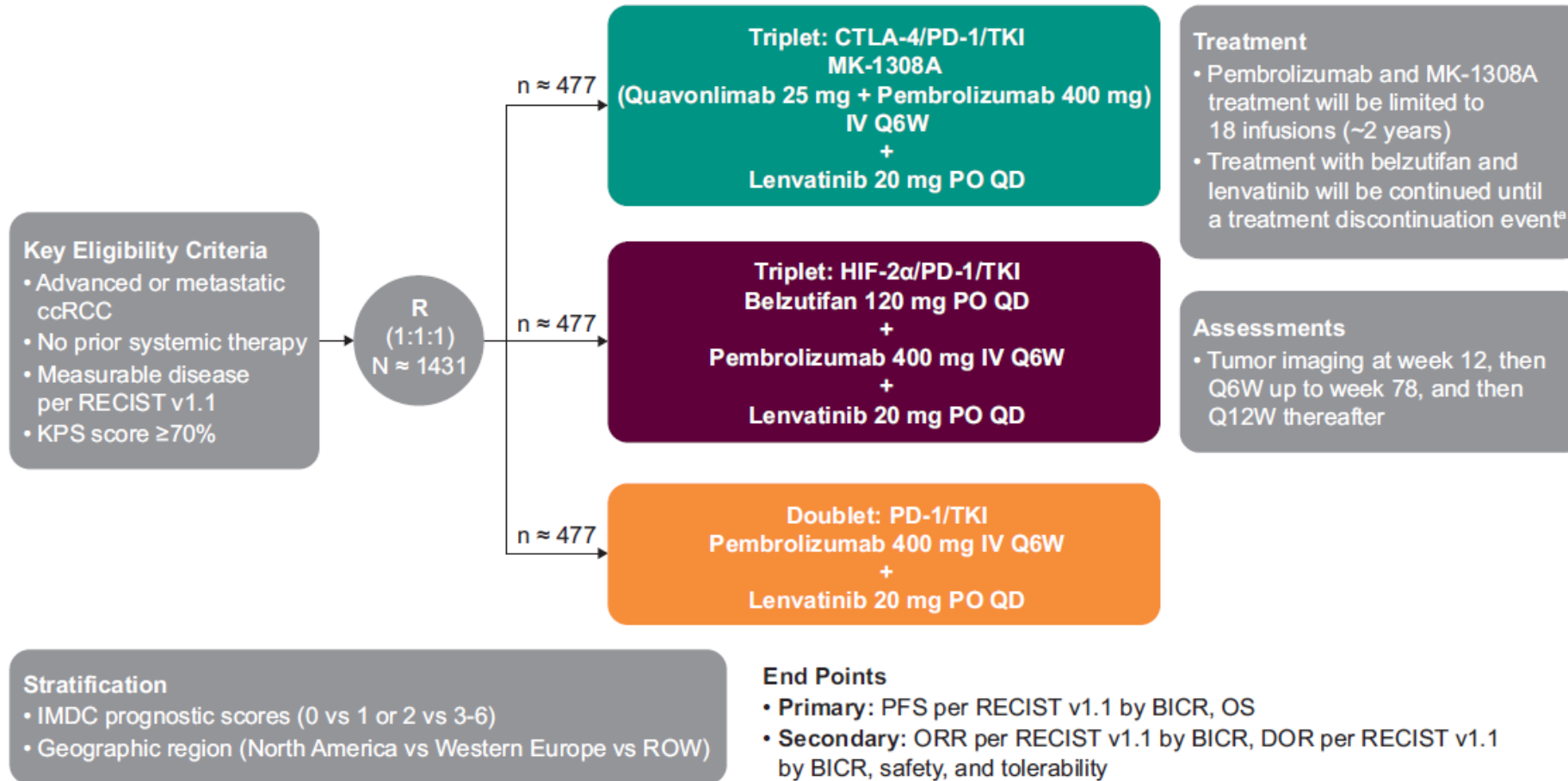


Objetivo primario(para cohortes aleatorias): 3 años OS

Criterios de valoración secundarios (para cohortes aleatorizadas): SLP, tasa de RC a 12 meses, ORR (por RECIST1.1 e iRECIST), tasas de interrupción del tratamiento a 1 año, seguridad, CdV

Inscripción en curso

Fase III de Quavonlimab + Lenvatinib + Pembrolizumab vs Pembrolizumab + Belzutifan + Lenvatinib vs Pembrolizumab + Lenvatinib en la primera línea para cáncer del riñón

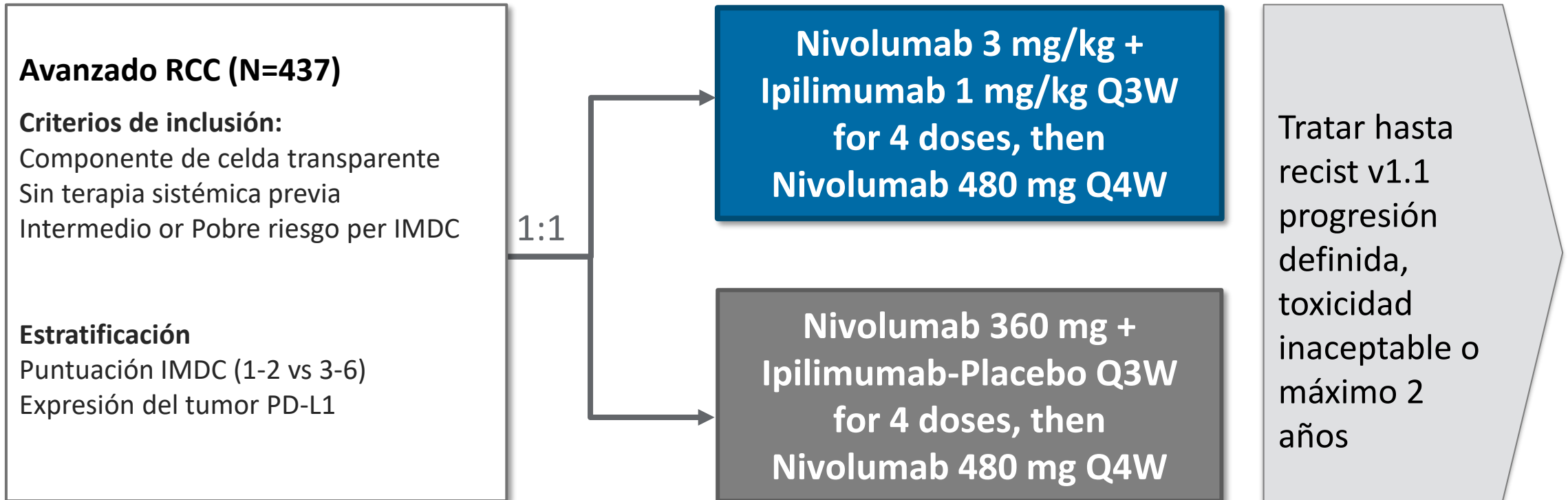


IMDC, International mRCC Database Consortium; IV, intravenously; PO, by mouth; Q6W, every 6 weeks; Q12W, every 12 weeks; QD, once daily; R, randomization; ROW, rest of world.

^aDocumented disease progression, start of a new anticancer treatment, unacceptable toxicity, or withdrawal of the patient.



CA209-8Y8 | Estudio de Fase 3b de Nivolumab + Ipilimumab vs Nivolumab en 1L el cancer del Riñón Intermedio o Pobre riesgo



Study Endpoints

- **Primary:** PFS by BICR and ORR by BICR
- **Secondary:** OS, ORR by investigator assessment, safety



Resumen de datos de la terapia adyuvante

- Miles de pacientes se han inscrito en ensayos de terapia sistémica adyuvante para el cáncer de riñón. El objetivo final de la terapia adyuvante es que los pacientes vivan más tiempo y mejor.
- Para el cáncer de riñón, **sunitinib (2017) y pembrolizumab (2021)** han sido aprobados por la FDA de los Estados Unidos para la terapia adyuvante basada en la supervivencia libre de progresión.
- Los datos de Supervivencia global para **pembrolizumab** no están maduros.
- En este punto, carecemos de datos de SG para la terapia adyuvante. Los altos costos, la carga de la terapia y la toxicidad están asociados con estas terapias. Los pacientes deben ser informados de los riesgos y beneficios del tratamiento.
- Hay una gran cantidad de estudios adyuvantes y combinados neoadyuvantes / adyuvantes para el riñón. Si alguno de estos muestra un beneficio de la Supervivencia global con toxicidad tolerable, pueden transformar la forma en que tratamos los pacientes después de la cirugía definitiva del riñón de alto riesgo.

Resume de datos del Tratamiento de primera línea

- El estudio **CHECKMATE 214 de nivolumab + ipilimumab** demostró una eficacia superior a sunitinib en los grupos de riesgo intermedio y pobre solamente. La FDA ha aprobado esta combinación para el tratamiento de pacientes de estos Grupos de riesgos.
- El estudio **KEYNOTE-426 de axitinib + pembrolizumab**, el estudio **CHECKMATE 9ER de cabozantinib + nivolumab** y el estudio **CLEAR de lenvatinib + pembrolizumab** son superiores en términos de SLP, SG y ORR a sunitinib en monoterapia en todos (incluidos favorables, intermedios y pobre) Grupos de riesgos.
- La comparación cruzada de ensayos es difícil ya que la distribución de los grupos de riesgo varían entre estos estudios. Los tres regímenes están aprobados y son opciones excelentes para el tratamiento de primera línea del cáncer de riñón metastásico.
- Hay varios estudios de combinación de fase 3 en curso y esperamos sus datos. La mejora de la eficacia (si no hay diferencias en la supervivencia general) deberá equilibrarse con los costos de los medicamentos, la carga del tratamiento y los efectos secundarios.

GRACIAS COLOMBIA!

