

SIU **UPDATES**

ASCO GU

ASCO GENITOURINARY CANCER SYMPOSIUM



22 GIUGNO 2018

ROMA

UNA HOTEL via Giovanni Amendola, 57



KIDNEY CANCER
new options in the first line treatment
of metastatic RCC

Axitinib + Pembrolizumab

Francesco Ferràù

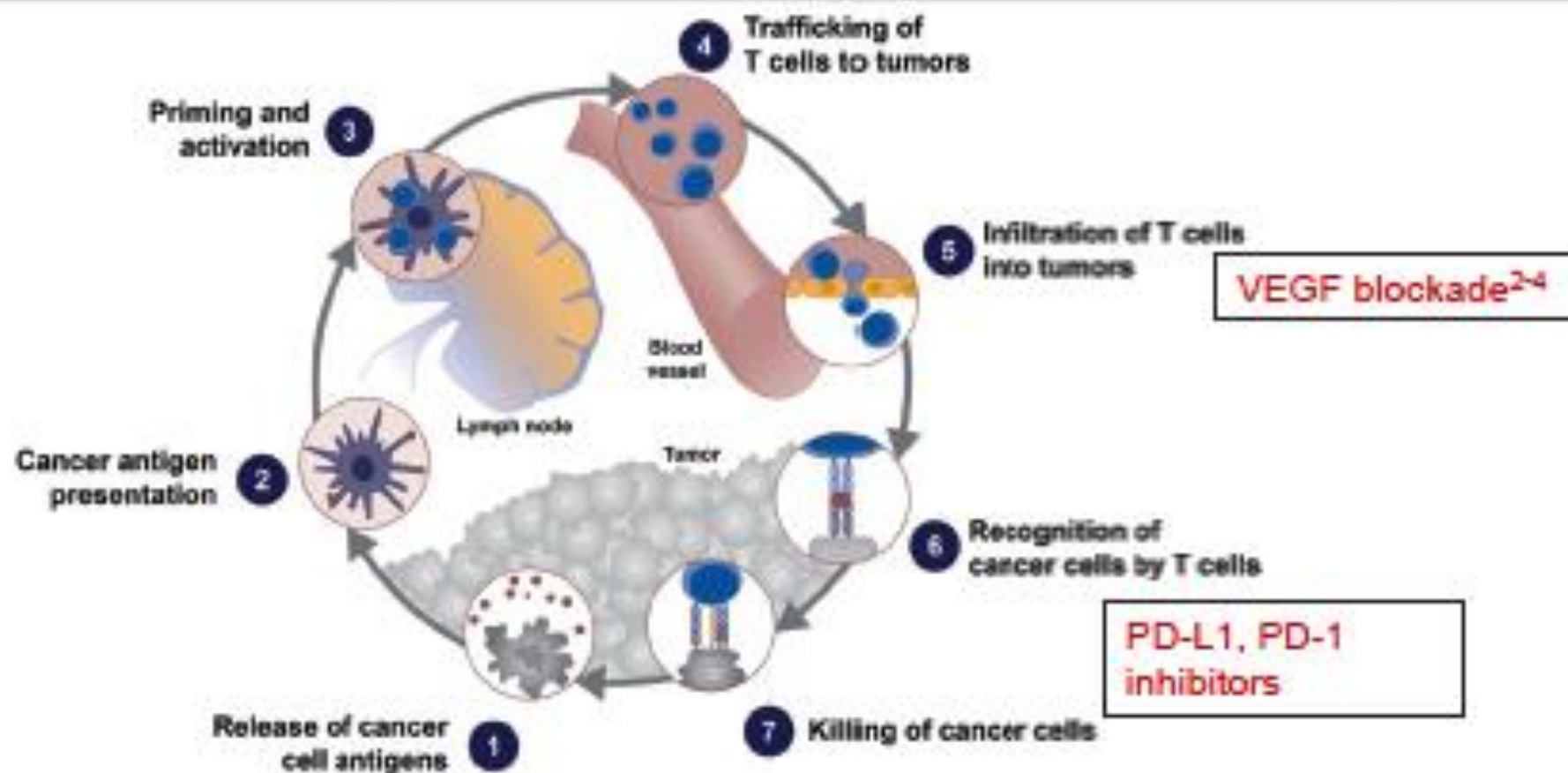
**Oncologia Medica,
Taormina**

Axitinib + Pembrolizumab in Pts con Carcinoma Renale Metastatico non pretrattato.

Background

- **Studi pregressi di combinazione di anti-PD1 con VEGFr-TKIs hanno mostrato beneficio clinico, ma con un eccesso di tossicità che ne ha precluso ad oggi la prosecuzione**
- **PEMBROLIZUMAB (anti-PD1) e AXITINIB (VEGFr-TKI) hanno meccanismo d'azione diverso e complementare (effetto additivo)**
- **L'effetto di AXITINIB si riverbera positivamente anche sul microambiente immunogeno (effetto sinergico)**
- **AXITINIB è un inibitore altamente selettivo, con riduzione degli effetti collaterali “by-stander” o “off-target”**

Is VEGF Inhibition Synergistic With Anti-PD-1?¹



1. Chen DS, Mellman I. *Immunity*. 2013;39:1-10.
2. Shrivastava RK et al. *Can Res*. 2010;70:6171-6180.
3. Manning EA et al. *Clin Cancer Res*. 2007;13:3951-3959.
4. Motz GT et al. *Nat Med*. 2014;20:607-615.

Axitinib + Pembrolizumab in Pts con Carcinoma Renale Metastatico non pretrattato.

Disegno dello Studio

- Studio open-label di fase Ib comprendente axitinib (inibitore di VEGFRr) + pembrolizumab (MoAb anti-PD1) per il trattamento di Pazienti con carcinoma renale avanzato non pretrattato; disponibile tessuto per analisi dei biomarker (N = 52)
 - Axitinib 5 mg BID per os (start Day -7) + pembrolizumab 2 mg/kg IV Q3W (fino a 2 anni), fino a tolleranza o progressione
- fase Dose-finding (n = 11) seguita da fase Dose-expansion (n = 41)
- **Endpoint primario:** DLT nei primi due cicli (6 settimane)
- **Endpoint secondari:** safety, ORR, PFS, OS, PK, biomarkers

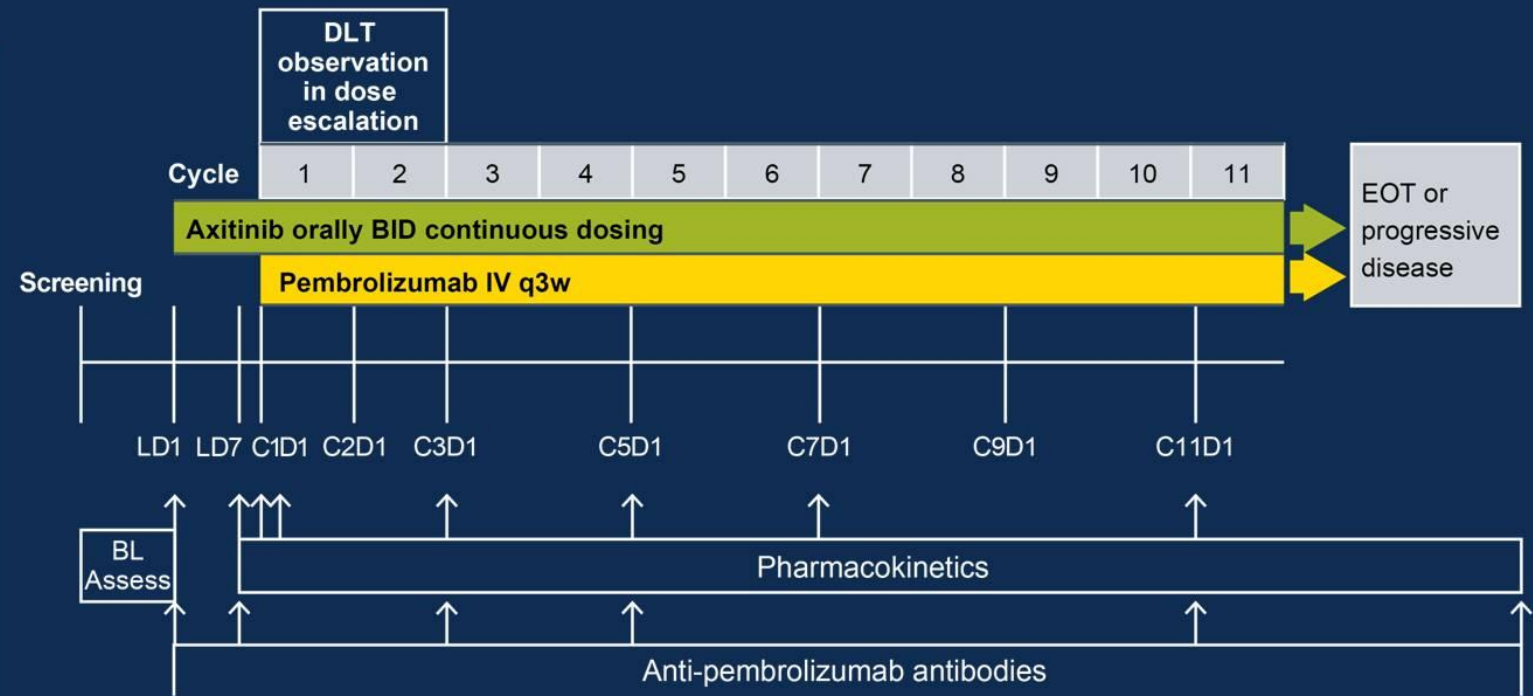
Study Design

Key inclusion criteria

- Clear-cell advanced RCC with primary tumor resected
- Mandatory archival tumor biospecimen
- ≥ 1 measurable lesion, as defined by RECIST v1.1
- ECOG PS 0 or 1
- Controlled hypertension

Key exclusion criteria

- Prior systemic therapy for advanced RCC



Arrows indicate dosing.

BID=twice daily; BL assess=baseline assessment; C=cycle; D=day; DLT=dose-limiting toxicity; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EOT=end of treatment; IV=intravenous; LD1=lead-in Day 1; LD7=lead-in Day 7; q3w=every 3 weeks; RCC=renal cell carcinoma; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Axitinib + Pembrolizumab in Pts con aRCC, prima linea: Caratteristiche dei Pazienti

Characteristic	Axitinib + Pembrolizumab (N = 52)
Median age, yrs (range)	63.0 (28-75)
Male, %	78.8
ECOG PS 0/1, %	75.0/19.2
IMDC criteria risk group, %	
▪Favorable	46.2
▪Intermediate	44.2
▪Poor	5.8
Fuhrman grade, %	
▪1	3.8
▪2	23.1
▪3	34.6
▪4	26.9
▪Not done	11.5

Axitinib + Pembrolizumab in Pts con aRCC, prima linea: DLT e Durata del trattamento

- 3 DLTs tra gli 11 pts trattati nella fase dose-finding
 - 1 TIA, 2 non hanno completato $\geq 75\%$ della dose pianificata di axitinib per tossicità correlata
- MTD dei due farmaci: axitinib 5 mg BID + pembrolizumab 2 mg/kg Q3W
- Durata mediana del trattamento : 14.5 mesi
- Riduzione della dose di axitinib nel 61,5%

Axitinib + Pembrolizumab in Pts con aRCC, prima linea: Eventi Avversi (AE) più comuni (Grado ≥ 3)

AE, % (N = 52)	AE correlati al trattamento grado ≥ 3	AE Immuno-correlati grado ≥ 3
tutti	65.4	21.1
Iperensione	23.1	0
Fatigue	9.6	3.8
Diarrea	9.6	7.7
Incremento ALT	7.7	3.8
Incremento AST	3.8	3.8

- 1 pt iperuricemia grado 4; nessun AE di grado 5 correlato al trattamento
- 6 pts trattati con steroidi per eventi immuno-correlati

Axitinib + Pembrolizumab in Pts con aRCC, prima linea: Attività ed Efficacia

Outcome	Axitinib + Pembrolizumab (N = 52)
ORR, %	73.1
▪ CR	7.7
▪ PR	65.4
▪ SD	15.4
▪ PD	5.8

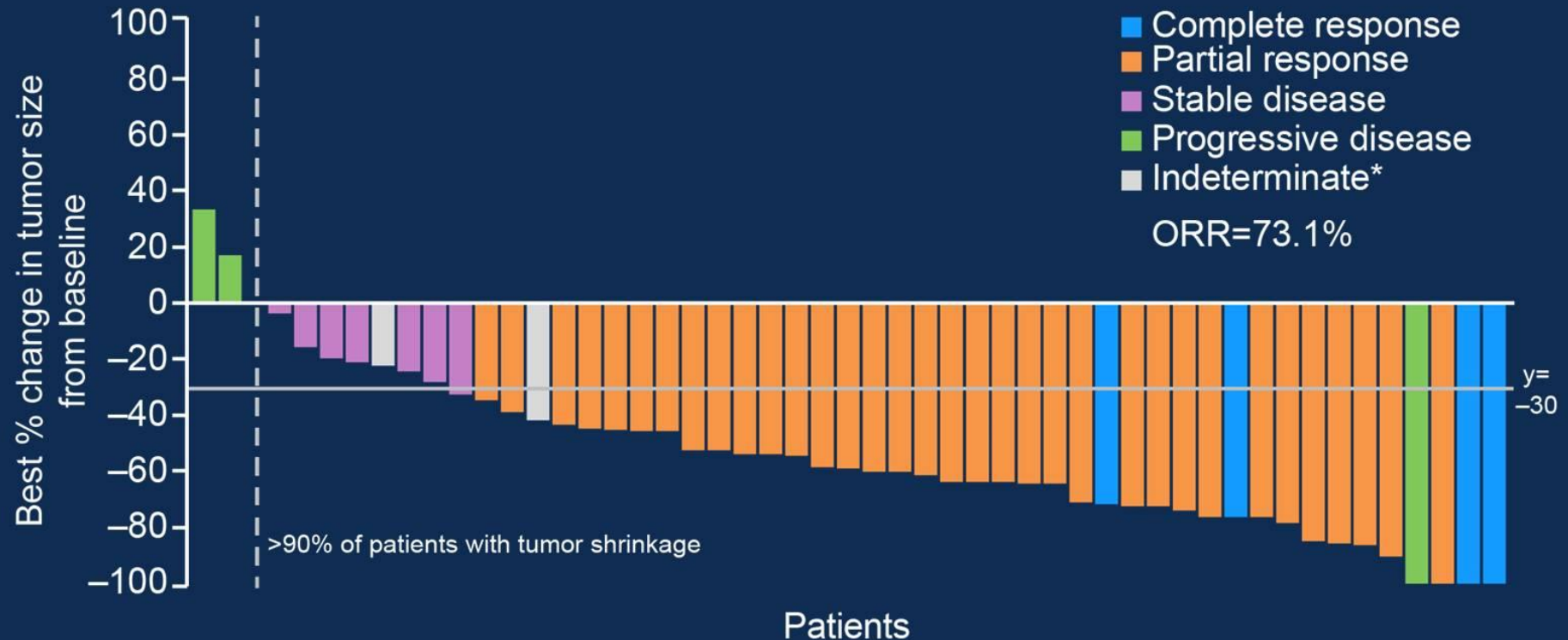
- OS mediana non raggiunta con follow-up minimo di 17.6 mesi
 - 6 decessi: 4 da PD, 2 non correlati a protocollo/patologia

Axitinib + Pembrolizumab in Pts con aRCC, prima linea: Attività ed Efficacia

Outcome	Axitinib + Pembrolizumab (N = 52)
ORR, %	73.1
▪ CR	7.7
▪ PR	65.4
▪ SD	15.4
▪ PD	5.8
TTR mediano, mesi (range)	2.8 (0.7-15.2)
DoR mediana, mesi (95% CI)	18.6 (15.1-NR)
PFS mediana, mesi (95% CI)	20.9 (15.4-NE)

- OS mediana non raggiunta con follow-up minimo di 17.6 mesi
 - 6 decessi: 4 da PD, 2 non correlati a protocollo/patologia

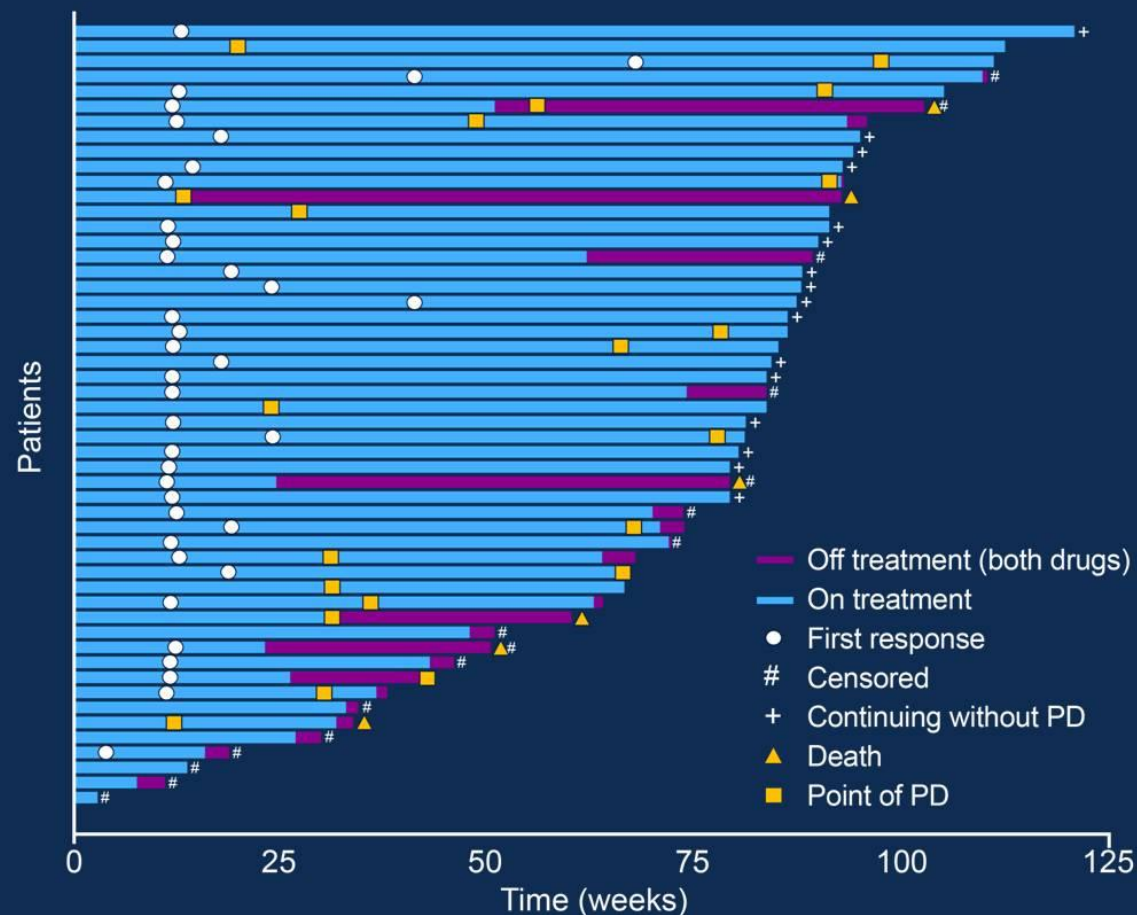
Tumor Response



* Stable disease or partial response not confirmed, or no follow-up scans available.
ORR=objective response rate

Swimmer's Plot

- Median time to response was 2.8 months (range 0.7–15.2)
- Median duration of tumor response was 18.6 months (95% CI 15.1–not reached)
- 10 patients who discontinued both drugs due to toxicity were censored even though their disease had not progressed
 - 5 were still responding to treatment



CI=confidence interval; PD=progressive disease

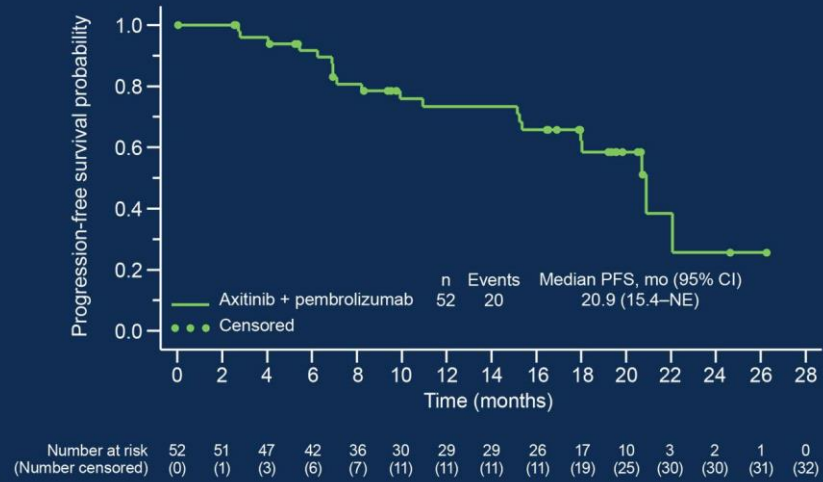
PRESENTED AT: **2018 Genitourinary Cancers Symposium | #GU18**

Presented by: Michael B Atkins, MD

14

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

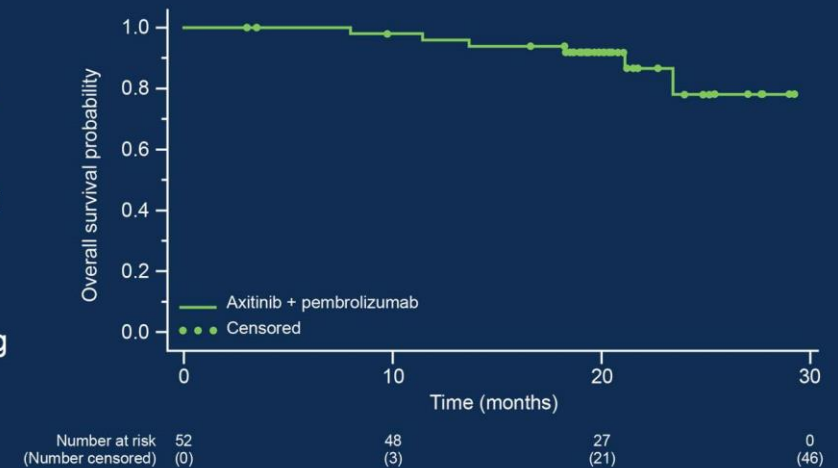
Kaplan–Meier Estimate of Progression-free Survival



CI=confidence interval; NE=not evaluable; PFS= progression-free survival

Kaplan–Meier Estimate of Overall Survival

- Median OS was not reached at minimum follow-up period of 17.6 months
- 6 deaths were reported:
 - Disease under study (n=4)
 - Other reason (n=2)
 - Cardiac arrest during cardiac cath
 - unknown



cath=catheterization; OS=overall survival

Axitinib + Pembrolizumab in Pts con aRCC, prima linea

STRENGTH

- **RAZIONALE FARMACOLOGICO**
- **ATTIVITA' INEGUAGLIATA**
- **CONVINCENTE PROFILO DI SAFETY**

WEAKNESS

- **STUDIO NON RANDOMIZZATO**
- **CAMPIONE LIMITATO**
- **ESCLUSI PTS POOR RISK**

CONFRONTO DI ATTIVITA' ED EFFICACIA DEI FARMACI BIOLOGICI IN PRIMA LINEA NEL aRCC, IN MONOTERAPIA

	RO	PFS	OS
sunitinib	27%	10 m	26 m
pazopanib	30%	9 m	25 m
axitinib	43%	12 m	33 m
cabozantinib	46%	8 m	n.r.
nivolumab	18%	5 m	n.r.
pembrolizumab	38%	9 m	n.r.
atezolizumab	25%	6 m	n.r.
<i>Pembrolizumab+ Axitinib</i>	<i>73%</i>	<i>20 m</i>	<i>n.r.</i>

Atkins, ASCO 2017; Bracarda, ESMO 2017; Choueri, ClinCanRes 2016; Choueri NEJM 2017; Choueri, JCO 2017; Hutson, LancetOncology 2013; McDermott, JCO 2016; Rini, Target Oncol 2017

Other First-Line Phase 3 Combinations of Anti-VEGF Agents and Immunotherapy in Advanced RCC¹

Experimental Arm	Primary Endpoint	Trial	ClinicalTrials.gov ID
Bevacizumab + atezolizumab	PFS and OS in PD-L1–detectable tumors	IMmotion151	NCT02420821
Axitinib + avelumab	PFS	JAVELIN Renal 101	NCT02684006
Axitinib + pembrolizumab	PFS and OS	KEYNOTE-426	NCT02853331
Nivolumab + cabozantinib or nivolumab + ipilimumab + cabozantinib	PFS in intermediate-/poor-risk patients	CheckMate 9ER	NCT03141177
Lenvatinib-pembrolizumab or lenvatinib-everolimus	PFS	CLEAR	NCT02811861
Sunitinib + AGS-003	OS	ADAPT	NCT01582672

1. <https://www.clinicaltrials.gov>. Assessed February 2, 2018.

CONFRONTO DI ATTIVITA' ED EFFICACIA DEI FARMACI BIOLOGICI IN PRIMA LINEA NEL aRCC, IN ASSOCIAZIONE

	RO	DoR	PFS	OS
Nivolumab + Ipilimumab	39%	n.r.	11 m	n.r.
Atezolizumab + Bevacizumab	37%	17 m	12 m	n.r.
Pembrolizumab + Lenvatinib	66%	16 m	18 m	n.r.
Avelumab + Axitinib	54%	n.r.	n.r.	n.r.
<i>Pembrolizumab + Axitinib</i>	<i>73%</i>	<i>18 m</i>	<i>20 m</i>	<i>n.r.</i>

Axitinib + Pembrolizumab in Pts con aRCC, prima linea

Conclusioni

- L'associazione di axitinib + pembrolizumab è ben tollerata ed attiva nei Pazienti naïve con aRCC
 - Incidenza di epatotossicità e fatigue molto inferiore rispetto a quella riscontrata con altre combinazioni di VEGFR TKIs e PD-1 inhibs
- L'attività della combinazione è risultata di gran lunga superiore a quella attesa per le molecole in monoterapia, e superiore a quella delle combinazioni finora testate
- studio KEYNOTE 426 di fase III: combinazione axitinib + pembrolizumab vs. sunitinib in Pts con aRCC in prima linea (NCT02853331)