

Carcinoma urotelial avanzado: orientación experta para navegar por un panorama terapéutico en evolución



Descargo de responsabilidad

- *El profesorado puede debatir sobre productos no autorizados o usos no autorizados de productos autorizados; estas situaciones pueden reflejar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *USF Health y touchIME han aconsejado a los profesores presentadores que se aseguren de revelar cualquier referencia de este tipo que se haga a un uso extraoficial o no autorizado*
- *La mención de estos productos o usos en las actividades de USF Health y touchIME no supone ni implica la aprobación por parte de USF Health o touchIME de ningún producto o uso no autorizado*
- *USF Health y touchIME no aceptan ninguna responsabilidad por errores u omisiones*

Optimización de las opciones de tratamiento: integración de nuevas terapias de primera línea en el cáncer de vejiga avanzado

Prof. Thomas Powles

Director

Centro oncológico de Barts

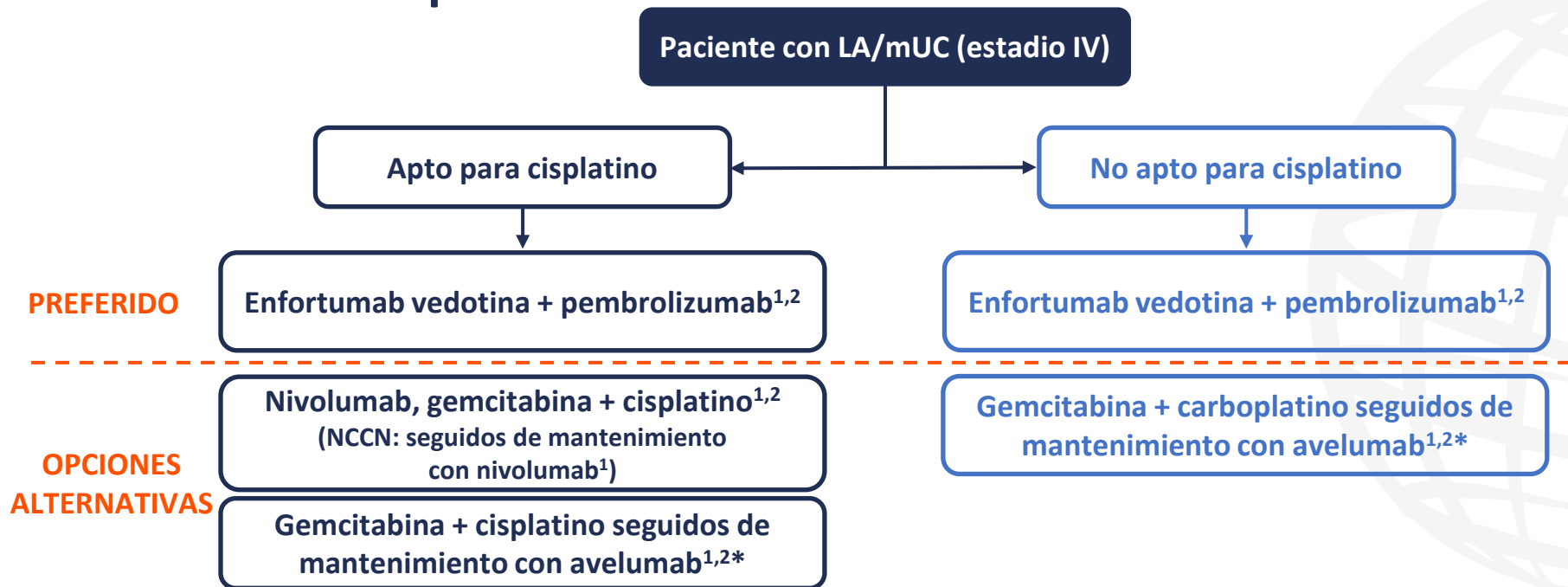
Londres, Reino Unido





**¿Cómo está evolucionando el
tratamiento de primera línea del
carcinoma urotelial avanzado?**

Directrices de la ESMO y la NCCN: recomendaciones de tratamiento de primera línea

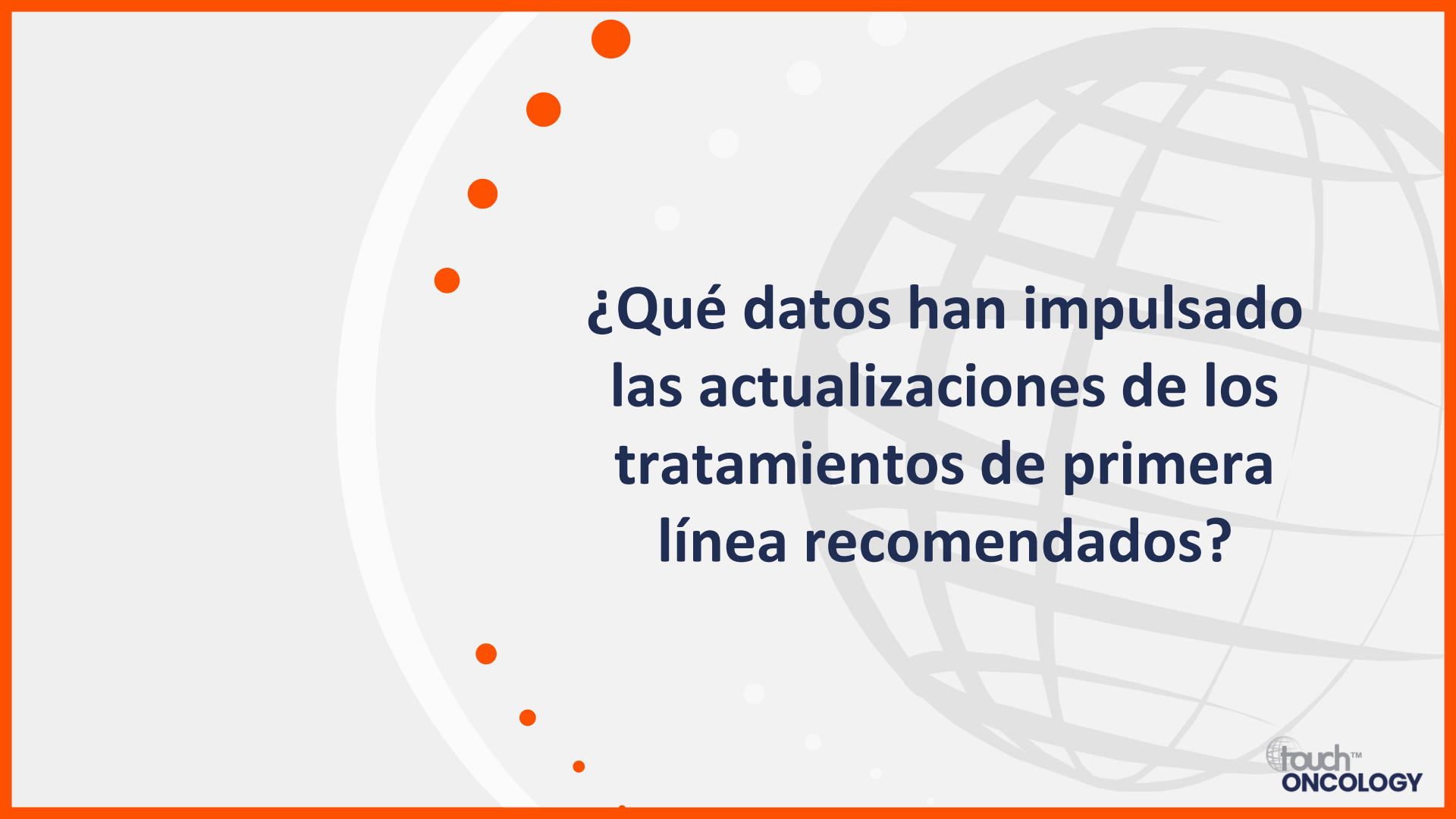


* Mantenimiento con avelumab solo si no hay progresión con la quimioterapia de primera línea que contiene platino.^{1,2}

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica; LA/mUC: carcinoma urotelial localmente avanzado / metastásico; NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

1. NCCN. Cáncer de vejiga V4.2024. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf (consultado el 23 de mayo de 2024). 2. Powles T, et al. *Ann*

Oncol. 2024;S0923-7534(24)00075-9 (en línea antes de impresión).



**¿Qué datos han impulsado
las actualizaciones de los
tratamientos de primera
línea recomendados?**

Datos de ensayos para actualizar las opciones de tratamiento de primera línea

Checkmate-901¹

Ensayo aleatorizado, sin enmascaramiento, multinacional, de fase III



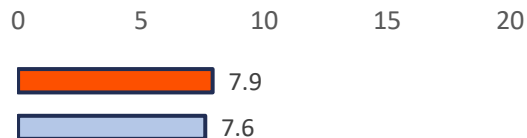
$n = 608$; CU metastásico o irresecable sin tratamiento previo



Nivolumab + gemcitabina + cisplatino ($n = 304$)

Gemcitabina + cisplatino ($n = 304$)

SSP, meses

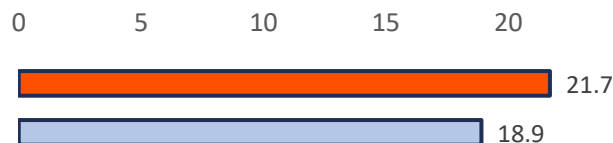


CRI 0,72

IC 95 % 0,59–0,88

$p = 0,001$

SG, meses



CRI 0,78

IC 95 % 0,63–0,96

$p = 0,02$

■ Nivolumab + quimioterapia ■ Quimioterapia

EV-302²

Ensayo de fase III, mundial, sin enmascaramiento y aleatorizado



$n = 886$; LA/mUC sin tratamiento previo



Enfortumab vedotina + pembrolizumab ($n = 442$)

Gemcitabina + cisplatino o carboplatino ($n = 444$)

SSP, meses

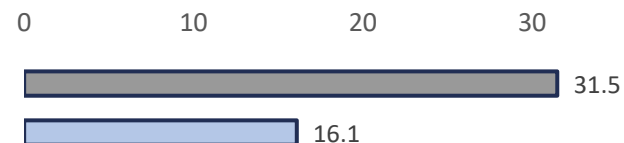


CRI 0,45

IC 95 % 0,38–0,54

$p < 0,001$

SG, meses



CRI 0,47

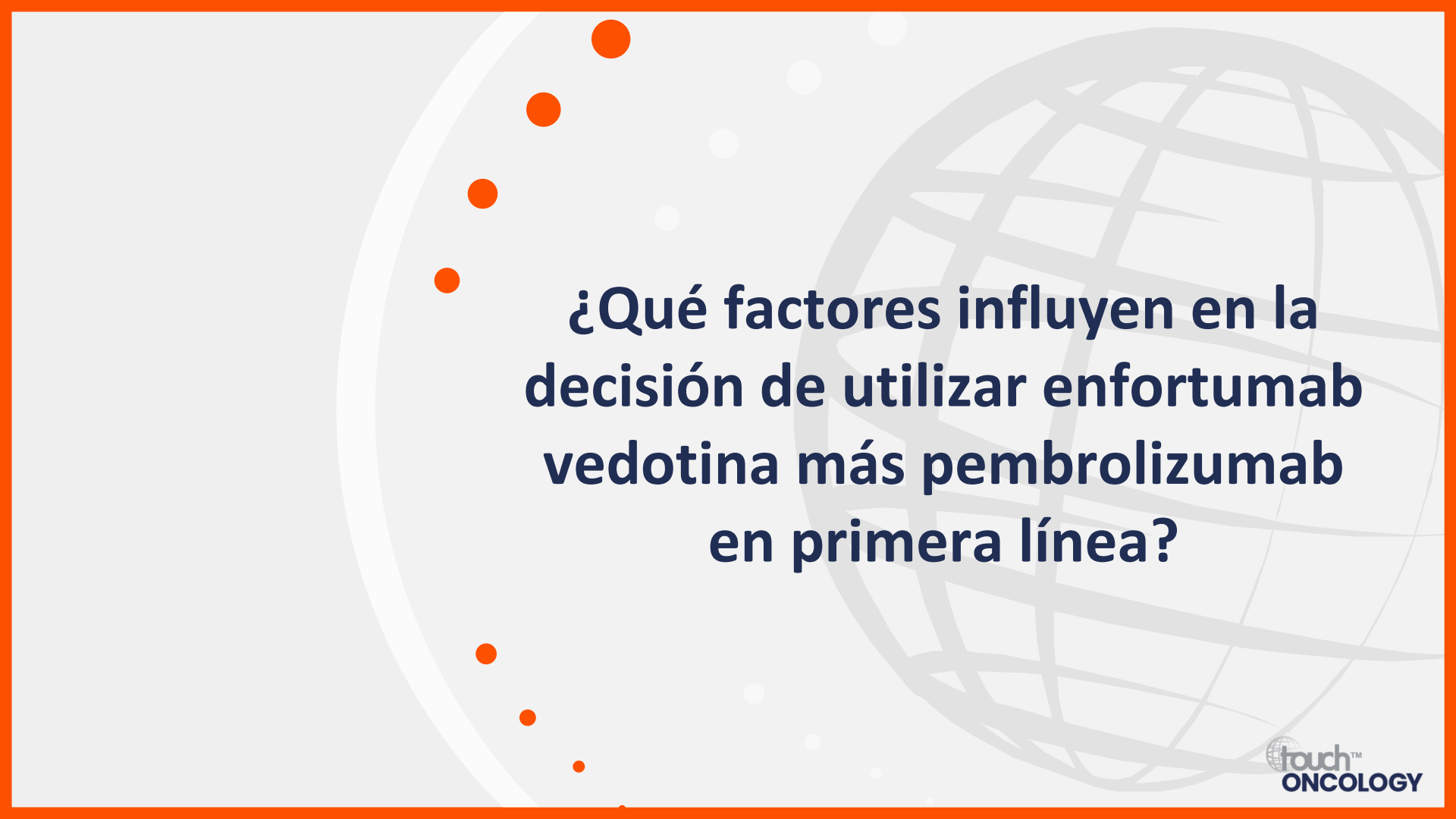
IC 95 % 0,38–0,58

$p < 0,001$

■ EV + pembrolizumab ■ Quimioterapia

CRI: cociente de riesgos instantáneos; EV: enfortumab vedotina; IC: intervalo de confianza; LA/mUC: carcinoma urotelial localmente avanzado / metastásico; SG: supervivencia global; SSP: supervivencia sin progresión.

1. van der Heijden MS, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:1778–89; 2. Powles TB, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:875–88.



**¿Qué factores influyen en la
decisión de utilizar enfortumab
vedotina más pembrolizumab
en primera línea?**

Factores a tener en cuenta al utilizar enfortumab vedotina más pembrolizumab

Neuropatía periférica significativa o diabetes mal controlada al inicio del estudio

- Algunos pacientes que recibieron enfortumab vedotina han presentado neuropatía periférica, por lo que se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con neuropatía periférica preexistente de grado ≥ 2 ¹
- Algunos pacientes con y sin diabetes *mellitus* preexistente tratados con enfortumab vedotina han presentado hiperglucemia y CAD, por lo que se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con una HbA1c basal ≥ 8 %¹

Enfermedad autoinmunitaria que requiere tratamiento inmunodepresor

- En los pacientes que reciben tratamiento inmunodepresor para una enfermedad autoinmunitaria activa, la eficacia de los ICI puede verse reducida y el tratamiento de los AAim es más difícil²
- Los pacientes con enfermedades autoinmunitarias previas para las que habían recibido tratamiento sistémico en los 2 años anteriores fueron excluidos del ensayo EV-302³

Estado funcional >2

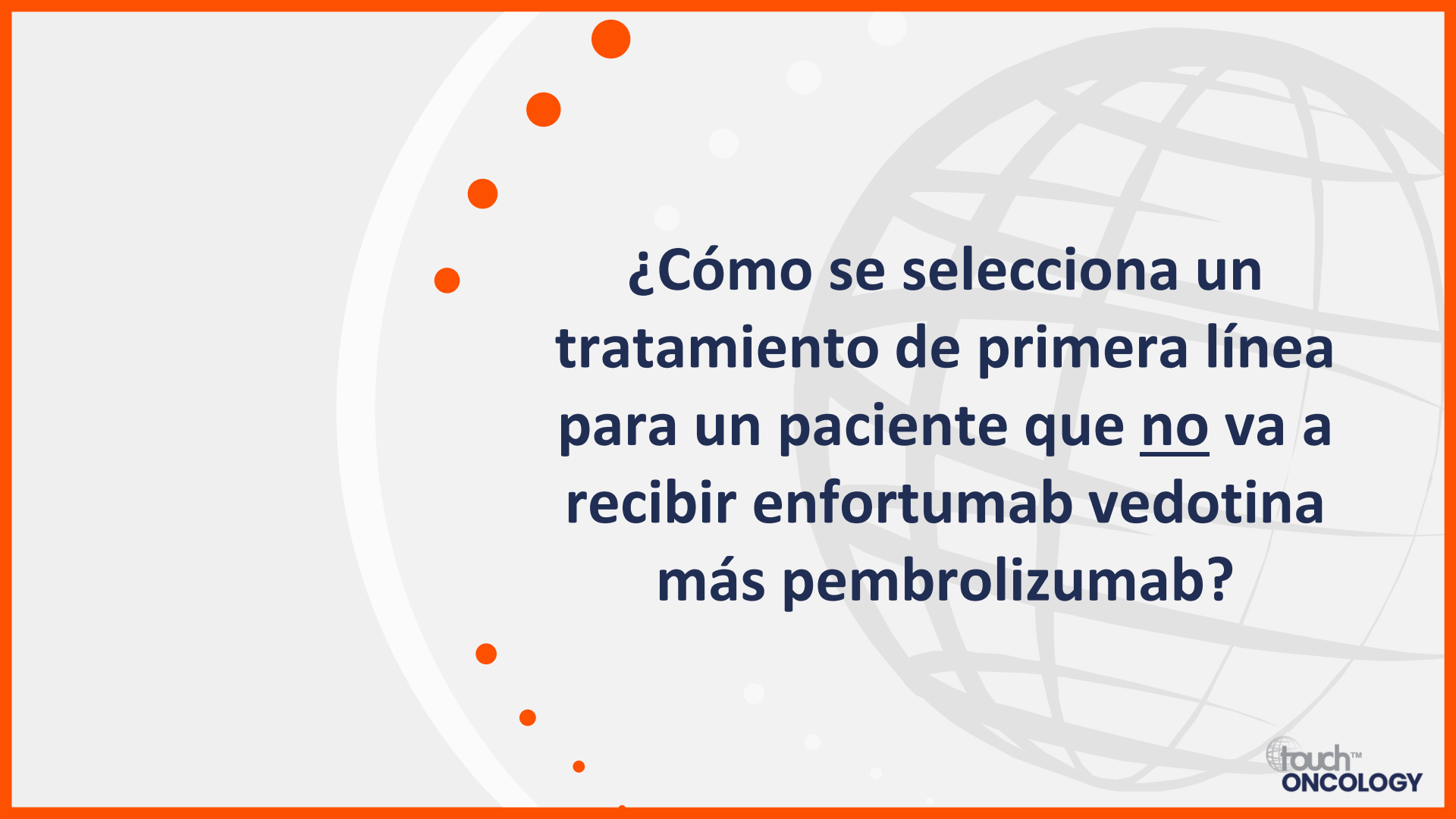
- Los pacientes con un estado funcional ECOG >2 fueron excluidos del ensayo EV-302³

AAim: acontecimiento adverso inmunomediado; CAD: cetoacidosis diabética; ECOG: Grupo Oncológico Cooperativo de la costa Este; HbA1c: hemoglobina glucosilada;

ICI: inhibidor del punto de control inmunitario.

1. EMA. RCP de la enfortumab vedotina. Disponible en: www.ema.europa.eu/en (consultado el 23 de abril de 2024). 2. Rakshit S, Molina JR. *J Thorac Dis.* 2020;12:7032–8;

3. Powles TB, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:875–88.

The background features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes. The entire slide is framed by a thick orange border.

**¿Cómo se selecciona un
tratamiento de primera línea
para un paciente que no va a
recibir enfortumab vedotina
más pembrolizumab?**



**¿Qué otros tratamientos
de primera línea se
están investigando?**

Ejemplos de ensayos en curso de tratamientos pre y posquirúrgicos y de primera línea

Tratamientos pre y posquirúrgicos

- Durvalumab + enfortumab vedotina ± tremelimumab (NCT04960709)
- Pembrolizumab (NCT03244384)
- Atezolizumab (ADNtc positivo) (NCT04660344)
- Nivolumab guiado por ADNtc ± relatlimab (NCT05987241)
- Tislelizumab ± APL-1202 (inhibidor de MetAP2) (NCT04813107)
- Pembrolizumab + gemcitabina (NCT02365766)

Mantenimiento

- Cabozantinib + avelumab (NCT05092958)

Objetivo: HER2

- Disitamab vedotina + toripalimab (NCT05302284)
- Disitamab vedotina + pembrolizumab (NCT05911295)

ICI + quimioterapia

- Tislelizumab + quimioterapia (NCT03967977)
- Durvalumab ± tremelimumab + quimioterapia (NCT03682068)
- Toripalimab + quimioterapia (PD-L1 positivo) (NCT04568304)
- Tislelizumab + quimioterapia ± trilaciclib (CDK4/6i) (NCT06364904)

Transición a la segunda línea: integración de tratamientos con secuenciación de precisión en el cáncer de vejiga avanzado

Prof. Thomas Powles

Director

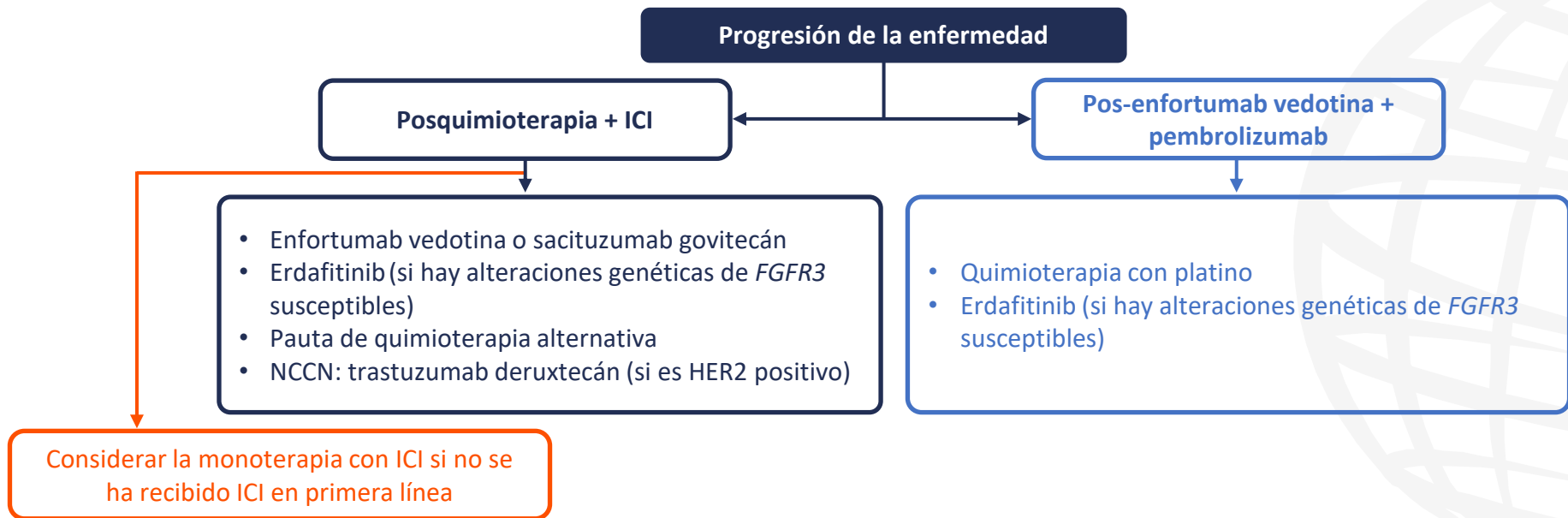
Centro oncológico de Barts

Londres, Reino Unido



**¿Cuáles son las opciones de
tratamiento de segunda línea en
el carcinoma urotelial avanzado?**

Directrices de la ESMO y la NCCN: principales opciones de tratamiento de segunda línea para el LA/mUC



ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica; FGFR3: receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; ICI: inhibidor del punto de control inmunitario; LA/mUC: carcinoma urotelial localmente avanzado / metastásico; NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

1. NCCN. Cáncer de vejiga V4.2024. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf (consultado el 23 de mayo de 2024). 2. Powles T, et al. *Ann Oncol*. 2024:S0923–7534(24)00075–9 (en línea antes de impresión).

¿Qué datos han llevado a actualizar el algoritmo de tratamiento de segunda línea del carcinoma urotelial avanzado?

Datos de ensayos para actualizar las opciones de tratamiento de segunda línea

Cohorte 1 del estudio THOR¹

Ensayo aleatorizado mundial de fase III

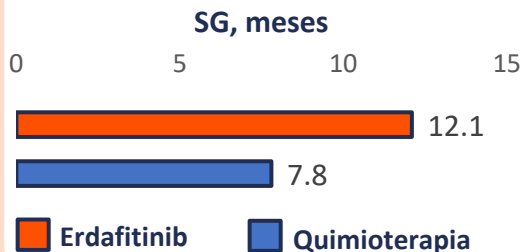


n = 266; LA/mUC con progresión; alteraciones en *FGFR3/2*



Erdafitinib (*n* = 136)

Quimioterapia (docetaxel o vinflunina; *n* = 130)



CRI 0,64

IC 95 % 0,47–0,88
p = 0,005

Cohorte 2 del estudio THOR²

Ensayo de fase III, mundial, sin enmascaramiento y aleatorizado

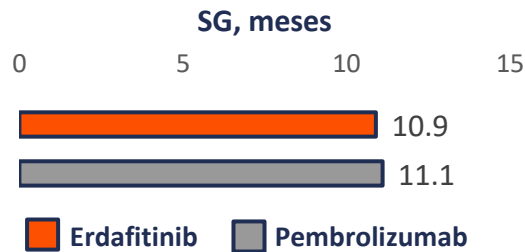


n = 351; irresecable/mUC con progresión; alteraciones en *FGFR3/2*; sin tratamiento previo con ICI



Erdafitinib (*n* = 175)

Pembrolizumab (*n* = 176)



CRI 1,18

IC 95 % 0,92–1,51
p = 0,18

TROPHY-U-01³

Estudio de fase II, sin enmascaramiento



Cohorte 1; *n* = 113
LA/mUC con progresión
tras quimioterapia + ICI



Sacituzumab govitecán

TRO: 28 %
Mediana de SSP: 5,4 meses
Mediana de SG: 10.9 meses
Mediana de seguimiento de 10,5 meses

CRI: cociente de riesgos instantáneos; *FGFR3/2*: receptor 3/2 del factor de crecimiento de fibroblastos; IC: intervalo de confianza; ICI: inhibidor del punto de control inmunitario; LA/mUC: carcinoma urotelial localmente avanzado / metastásico; SG: supervivencia global; SSP: supervivencia sin progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

1. Loriot Y, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:1961–71; 2. Siefker-Radtke AO, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:107–17; 3. Loriot Y, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:392–401.

¿Qué factores deben tenerse en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento de segunda línea más adecuado?

- **¿Qué datos recientes apoyan el uso de inhibidores del punto de control inmunitario o conjugados anticuerpo-fármaco como tratamiento de segunda línea?**

Datos de ensayos recientes y observaciones en el mundo real para CAF e ICI como tratamiento de segunda línea



CAF

- Los datos reales confirmaron el perfil de seguridad del **sacituzumab govitecán** y la viabilidad de su prescripción tras la enfortumab vedotina¹
- Los datos a los 24 meses con **enfortumab vedotina** del ensayo EV-301 mostraron tasas de respuesta duraderas y resultados de SG²
- Los resultados reales de pacientes con CU avanzado previamente tratado que recibieron **enfortumab vedotina** fueron coherentes con los ensayos clínicos³⁻⁵



ICI

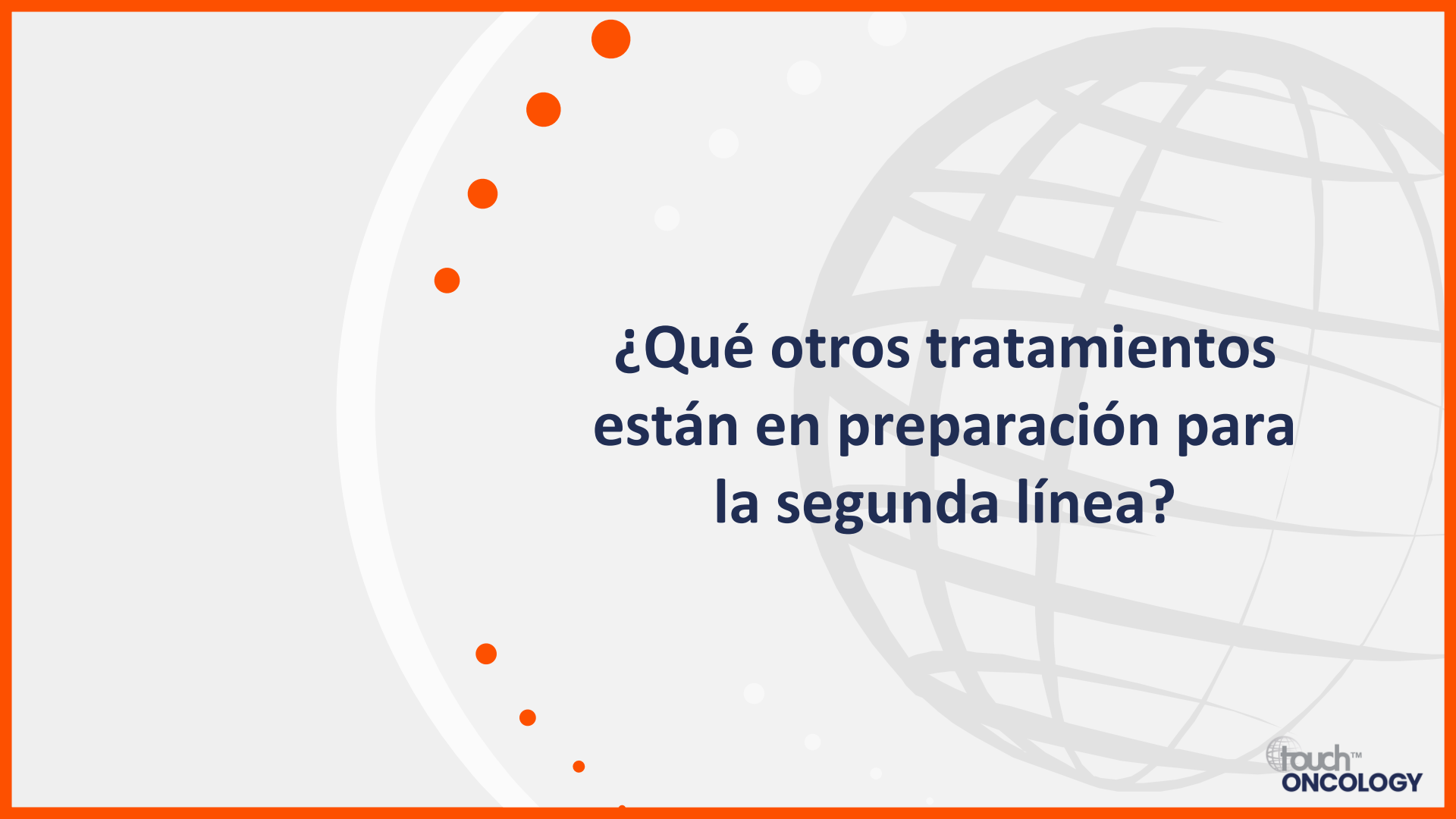
- Datos procedentes de múltiples centros revelaron que el **tratamiento con ICI** tiene resultados duraderos con efectos adversos aceptables cuando se utiliza en el mundo real^{6,7}
- En un análisis retrospectivo, se determinó que el **atezolizumab** y el **pembrolizumab** eran opciones terapéuticas eficaces⁸

CAF: conjugado anticuerpo-fármaco; CU: carcinoma urotelial; ICI: inhibidor del punto de control inmunitario; SG: supervivencia global.

1. Parikh M, et al. *J Clin Oncol.* 2024;24:Abstr. 608; 2. Rosenberg JE, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:1047-54; 3. Zschäbitz S, et al. *EU Open Science.* 2023;53:31-7;

4. Endo Y, et al. *Curr Oncol.* 2024;31:759-68; 5. Miyake M et al. *JPN J Clin Oncol.* 2024;54:329-38; 6. Su R, et al. *Cancer Med.* 2023;12:10587-96;

7. Tural D, et al. *Clin Genitourin Cancer.* 2023;21:334-41; 8. Váradi M, et al. *Sci Rep.* 2023;13:17378.



**¿Qué otros tratamientos
están en preparación para
la segunda línea?**

Ensayos clínicos en curso de tratamientos de segunda línea

Pacientes que han recibido quimioterapia previa (con derivados del platino)

Fechas estimadas de finalización del estudio

Anticuerpo biespecífico

Fase II: SI-B003 (PD-1/CTLA-4) ± BL-B01D1 (EGFR × HER3) (NCT05965856)

12/2025

Anticuerpo monoclonal

Fase II: atezolizumab y CYT107 (IL-7) (NCT03513952)

10/2024

Fase II: atezolizumab ± mesilato de eribulina (NCT03237780)

01/2025

Pacientes que han recibido tratamiento previo con PD-(L)1

Fase II: pemetrexed + etrumadenant (antagonista de los receptores de adenosina A2a y A2b) + zimberelimab (NCT05335941)

09/2025

Pacientes que han recibido quimioterapia previa o terapia con PD-(L)1, o ambas

Tratamiento dirigido a la nectina-4

Fase III: 9MW2821 (NCT06196736)

12/2028

Tratamiento dirigido a HER2

Fase II: trastuzumab y pirotinib (NCT05318339)

12/2024

Fase II: disitamab vedotina ± pembrolizumab (NCT04879329)

03/2026

Fase III: MRG002 (NCT05754853)

01/2027

CAF: conjugado anticuerpo-fármaco; CTLA-4: proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; HER: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano; ICI: inhibidor del punto de control inmunitario; IL-7: interleucina 7; PD-(L)1: proteína-1 de muerte celular programada / ligando 1 de muerte celular programada.

ClinicalTrials.gov. Disponible en: www.clinicaltrials.gov (consultado el 28 de abril de 2024).

Seguridad del paciente: gestión de acontecimientos adversos en el cáncer de vejiga avanzado

Prof. Thomas Powles

Director

Centro oncológico de Barts

Londres, Reino Unido



¿Cuáles son las principales consideraciones de seguridad al utilizar enfortumab vedotina más pembrolizumab?

Efectos adversos de la enfortumab vedotina + pembrolizumab

AART comunes de grado ≥ 3

EV + pembrolizumab ($n = 440$)

Quimioterapia ($n = 433$)

Cualquiera 55,9 %

Cualquiera 69,5 %

 Erupción maculopapular 7,7 %

 Anemia 31,4 %

 Hiperglucemia 5,0 %

 Neutropenia 30,0 %

 Neutropenia 4,8 %

 Trombocitopenia 19,4 %

AA de especial interés (grado ≥ 3) previamente asociados a la EV

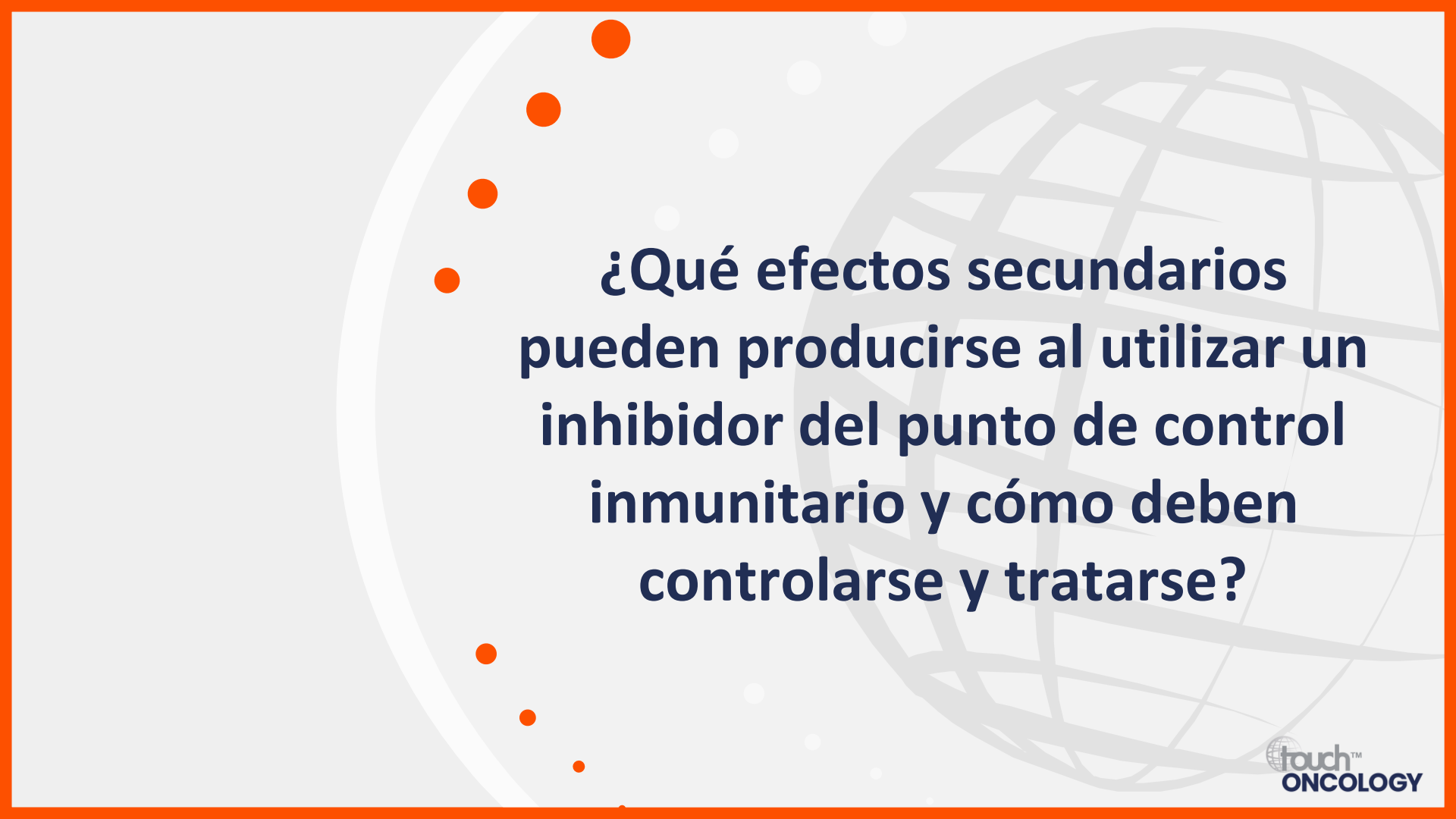
| | |
|-----------------------|--------|
| Reacciones cutáneas | 15,5 % |
| Neuropatía periférica | 6,8 % |
| Hiperglucemia | 6,1 % |

AA de especial interés (grado ≥ 3) previamente asociados al pembrolizumab

| | |
|----------------------------|--------|
| Reacciones cutáneas graves | 11,8 % |
| Neumonitis | 3,6 % |
| Hepatitis | 1,8 % |



La mayoría de los AA de especial interés fueron manejables con modificaciones de la dosis



¿Qué efectos secundarios pueden producirse al utilizar un inhibidor del punto de control inmunitario y cómo deben controlarse y tratarse?

Efectos adversos de los inhibidores del punto de control inmunitario¹⁻⁴



Colitis



Vigilancia de signos y síntomas



Hepatitis



Controlar ALT, AST y bilirrubina



Nefritis



Controlar la creatinina sérica



Neumonitis



Vigilancia de signos y síntomas



Hipo/hipertiroidismo



Controlar la función tiroidea y los signos y síntomas



Las estrategias de manejo incluyen corticoesteroides, suspensión temporal del fármaco e interrupción del tratamiento, dependiendo del grado



- Las estrategias de manejo incluyen corticoesteroides, suspensión temporal del fármaco e interrupción del tratamiento, dependiendo del grado
- **Para el hipotiroidismo:** utilizar tratamiento de reposición de hormona tiroidea
- **Para el hipertiroidismo:** utilizar medicación antitiroidea

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.

1. EMA. RCP del atezolizumab; 2. EMA. RCP del pembrolizumab; 3. EMA. RCP del avelumab. 4. EMA. RCP del nivolumab.

Todos los RCP están disponibles en: www.ema.europa.eu/en (consultado el 23 de abril de 2024).

¿Cuáles son los principales efectos secundarios que hay que tener en cuenta al utilizar conjugados anticuerpo-fármaco y cómo pueden identificarse y gestionarse?

Acontecimientos adversos de especial interés con la enfortumab vedotina



Neuropatía periférica



Evaluaciones osteomusculares y neurológicas



- Grado 2: suspender temporalmente el tratamiento hasta que el acontecimiento alcance un grado ≤ 1
- Grado ≥ 3 : interrumpir definitivamente el tratamiento



Reacciones cutáneas



Supervisar desde el primer ciclo y durante todo el tratamiento



- Reacciones cutáneas leves o moderadas: corticosteroides tópicos o antihistamínicos
- Sospecha de SJS, TEN o lesiones bullosas: suspender inmediatamente y derivar a atención especializada
- SJS o TEN confirmado, grado 4 o grado 3 recurrente: interrumpir permanentemente
- Empeoramiento de grado 2, grado 2 con fiebre o grado 3: suspender temporalmente hasta que el acontecimiento alcance un grado ≤ 1



Ocular



Exámenes oftalmológicos



- Considerar las lágrimas artificiales como profilaxis del ojo seco
- Si los síntomas oculares empeoran o no se resuelven: evaluación oftalmológica



Hiperglucemia



Controlar la glucemia antes de la dosis y periódicamente durante todo el tratamiento



- Si la glucemia es elevada ($>13,9$ mmol/l / >250 mg/dl): suspender temporalmente hasta $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl)

Para modificar la dosis, consulte la ficha técnica

Acontecimientos adversos de especial interés con el sacituzumab govitecán



Diarrea



Comunicado por el paciente



- Si la causa no es infecciosa, iniciar loperamida
- Grado 3 o 4 en el momento del tratamiento programado: suspender temporalmente y reanudar cuando se resuelva al grado ≤ 1
- Pueden utilizarse medidas de apoyo adicionales, como la reposición de líquidos y electrolitos, según esté clínicamente indicado



Náuseas y vómitos



Comunicado por el paciente



- Premedicar con una combinación de dos o tres fármacos
- Náuseas de grado 3 o vómitos de grado 3 o 4 en el momento del tratamiento programado: suspender temporalmente y reanudar con medidas de apoyo adicionales cuando se resuelvan a grado ≤ 1
- Antieméticos adicionales y otras medidas de apoyo según indicación clínica



Hipersensibilidad



Observar durante la infusión y durante 30 minutos más



- Tratamiento previo a la infusión, incluidos antipiréticos, bloqueantes H1 y H2, o corticosteroides
- Si se produce una reacción relacionada con la infusión: ralentizar o interrumpir la infusión; interrumpir permanentemente si se produce una reacción potencialmente mortal



Neutropenia

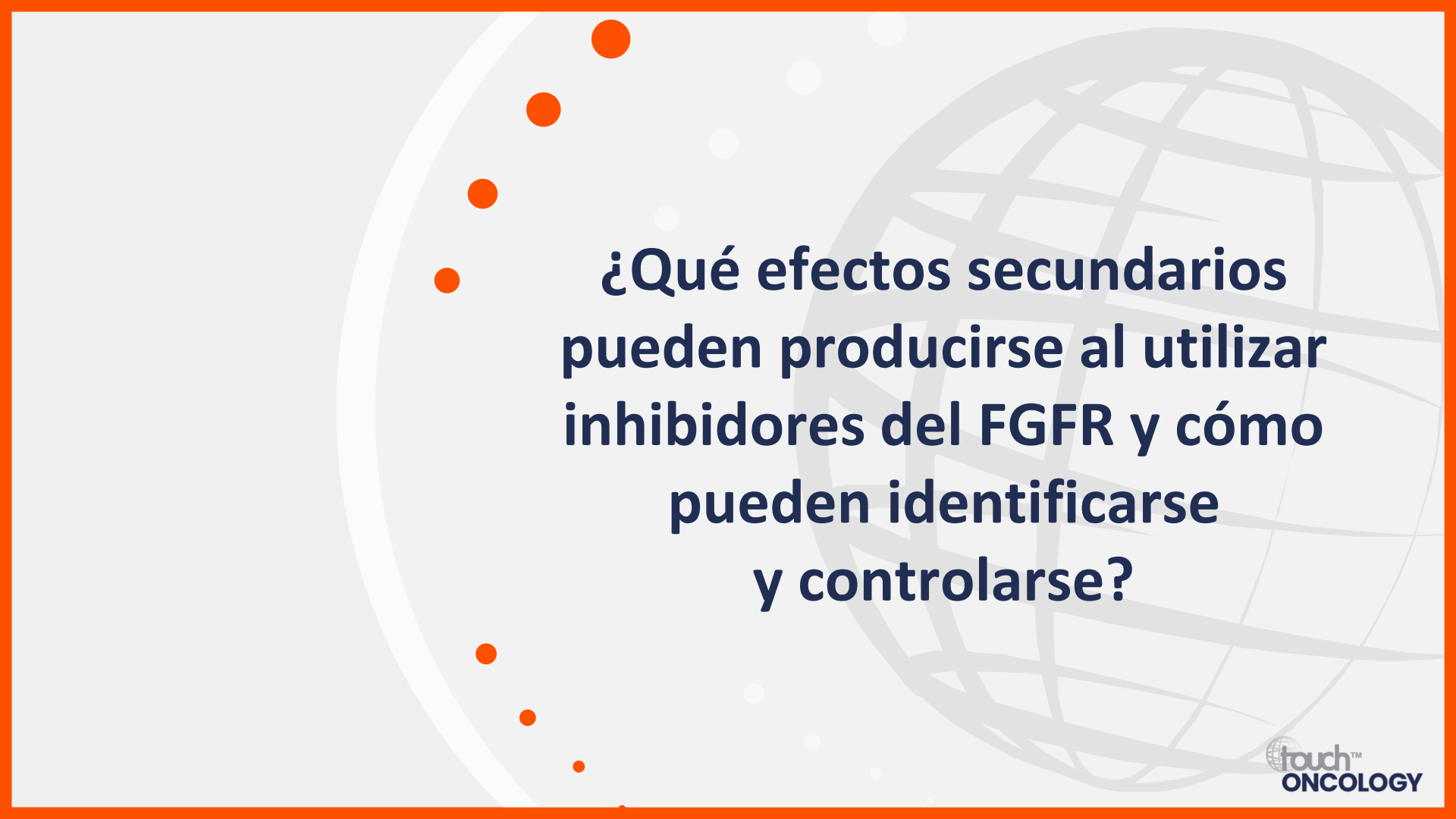


Signos de infección; controlar los hemogramas



- No administrar si la cifra absoluta de neutrófilos es inferior a $1500/\text{m}^3$ el día 1 de cualquier ciclo o si la cifra de neutrófilos es inferior a $1000/\text{mm}^3$ el día 8 de cualquier ciclo, o en casos de fiebre neutropénica
- Administrar G-CSF según indicación clínica

Para modificar la dosis, consulte la ficha técnica



¿Qué efectos secundarios pueden producirse al utilizar inhibidores del FGFR y cómo pueden identificarse y controlarse?

Acontecimientos adversos del erdafitinib

AA comunes de grado ≥ 3 ¹⁻³

Anemia

Astenia

Hiperfosfatemia

Hiponatremia

Onicólisis

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

Estomatitis

AA de especial interés⁴



Reacciones en las uñas y la piel



- Grado 3: suspender temporalmente hasta grado ≤ 1 o basal
- Grado 4: interrumpir de forma definitiva



Comunicado por el paciente



RSC/DEPR



- Profilaxis del ojo seco según sea necesario
- Si se produce RSC/DEPR, suspender temporalmente; interrumpir el tratamiento si no se resuelve en 4 semanas o si es de grado 4



Exámenes oftalmológicos



Hiperfosfatemia



- Restricción de fosfatos en la dieta
- Si el fosfato sérico es $>7,0$ mg/dl, considérese la administración de un quelante de fosfato por vía oral
- Si el fosfato sérico $\geq 9,0$ mg/dl, suspender el tratamiento hasta que la concentración vuelva a $<7,0$ mg/dl



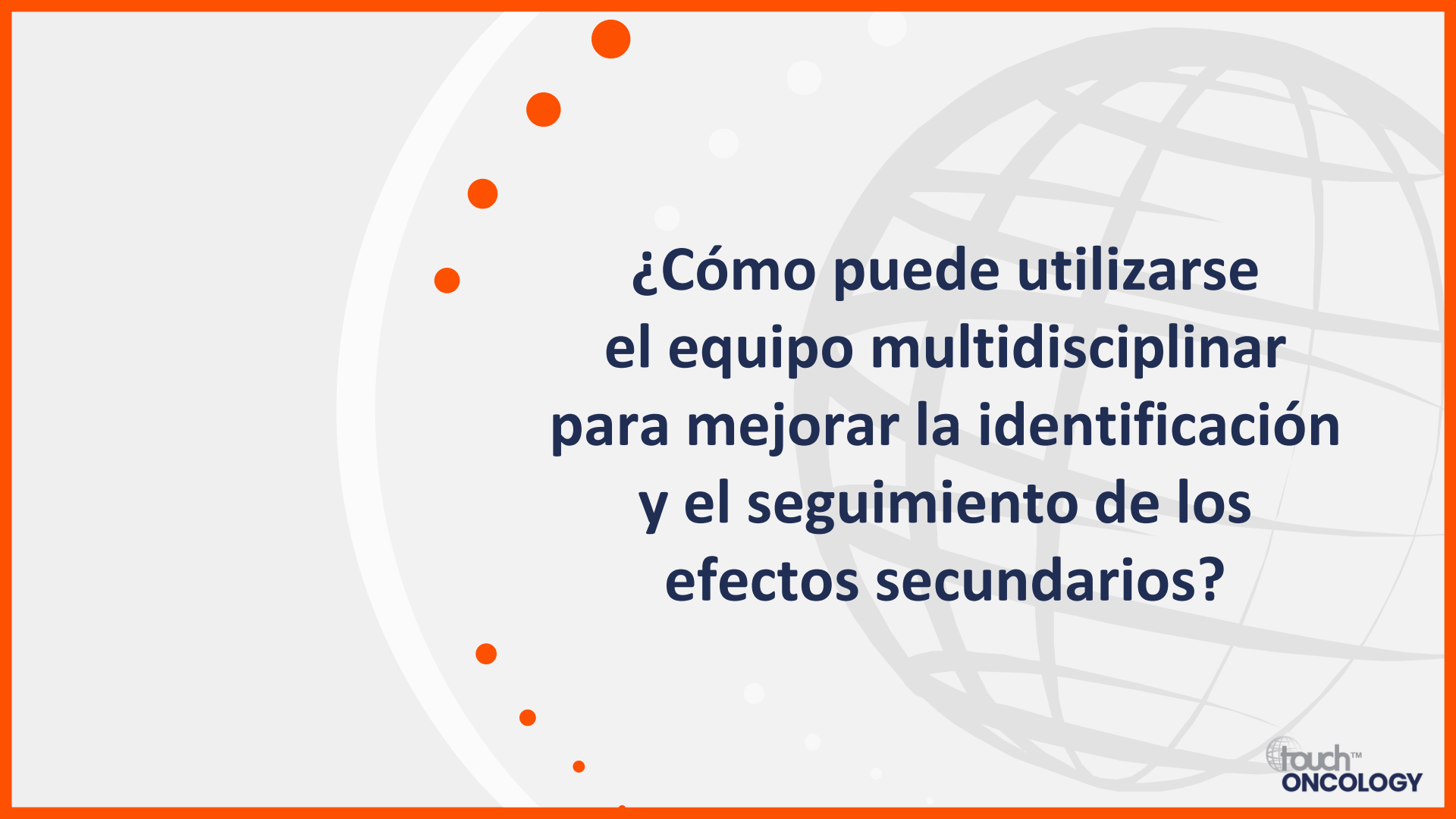
Control de la concentración de fosfato sérico

Para modificar la dosis, consulte la ficha técnica

AA: acontecimiento adverso; DEPR: desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina; RSC: retinopatía serosa central.

1. Lorient Y, et al. *N Engl J Med.* 2019;381:338-48; 2. Lorient Y, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:1961-71; 3. Siefker-Radtke AO, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:107-17;

4. FDA. Ficha técnica del erdafitinib. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/212018s007s008s009lbl.pdf (consultado el 23 de abril de 2024).

The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire slide is framed by a thick orange border.

**¿Cómo puede utilizarse
el equipo multidisciplinar
para mejorar la identificación
y el seguimiento de los
efectos secundarios?**