

**Carcinoma urotelial avançado:
Orientação especializada para
navegar num panorama
terapêutico em evolução**

Declaração de exoneração de responsabilidade

- *Os produtos não aprovados ou as utilizações não aprovadas de produtos aprovados podem ser discutidos pelo painel; estas situações podem refletir o estado de aprovação numa ou mais jurisdições*
- *O painel de apresentadores foi aconselhado pela USF Health e pela touchIME a garantir que divulgam quaisquer referências feitas a utilizações não rotuladas ou não aprovadas*
- *Não é feita nem está implícita qualquer recomendação pela USF Health ou pela touchIME de quaisquer produtos ou utilizações não aprovados através da menção a estes produtos ou utilizações nas atividades da USF Health e da touchIME*
- *A USF Health e a touchIME não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*

Otimização das opções de tratamento: Integração de terapêuticas emergentes de primeira linha no cancro da bexiga avançado

Prof. Thomas Powles

Diretor

Barts Cancer Centre

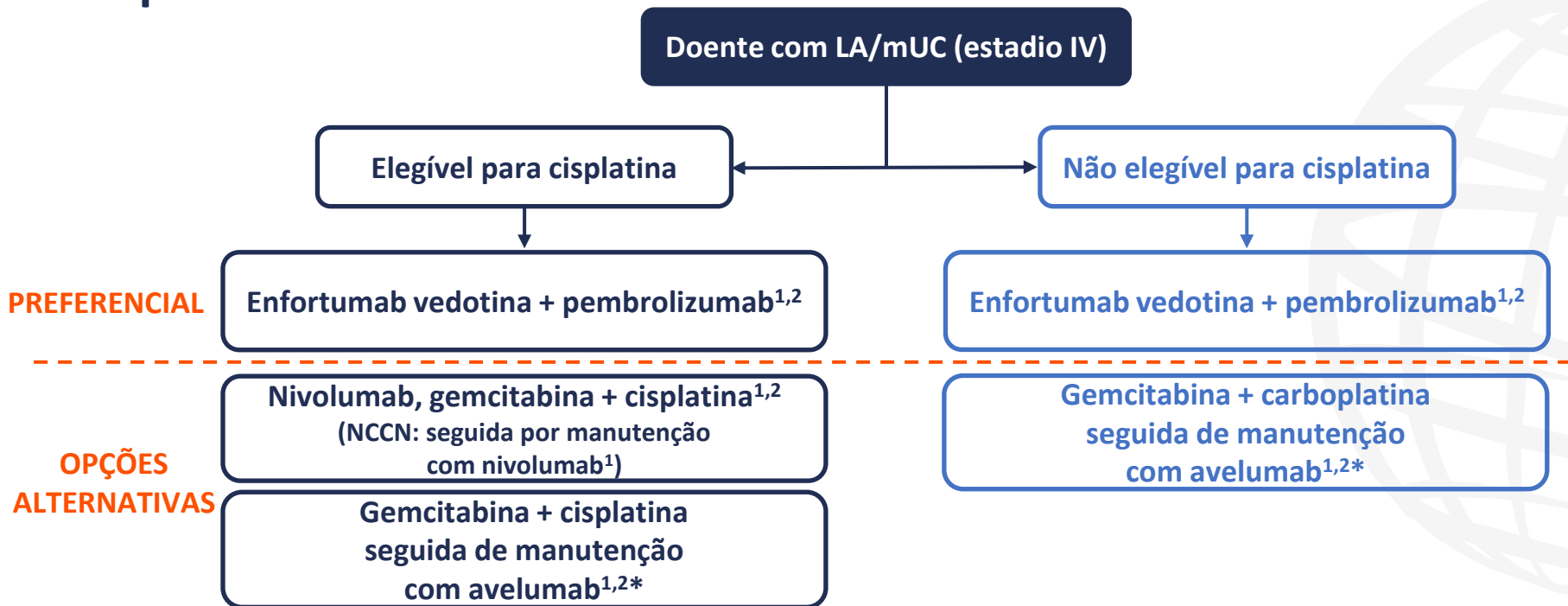
Londres, Reino Unido





**Como está a evoluir o tratamento
de primeira linha do carcinoma
urotelial avançado?**

Diretrizes da ESMO e da NCCN: Recomendações de tratamento de primeira linha

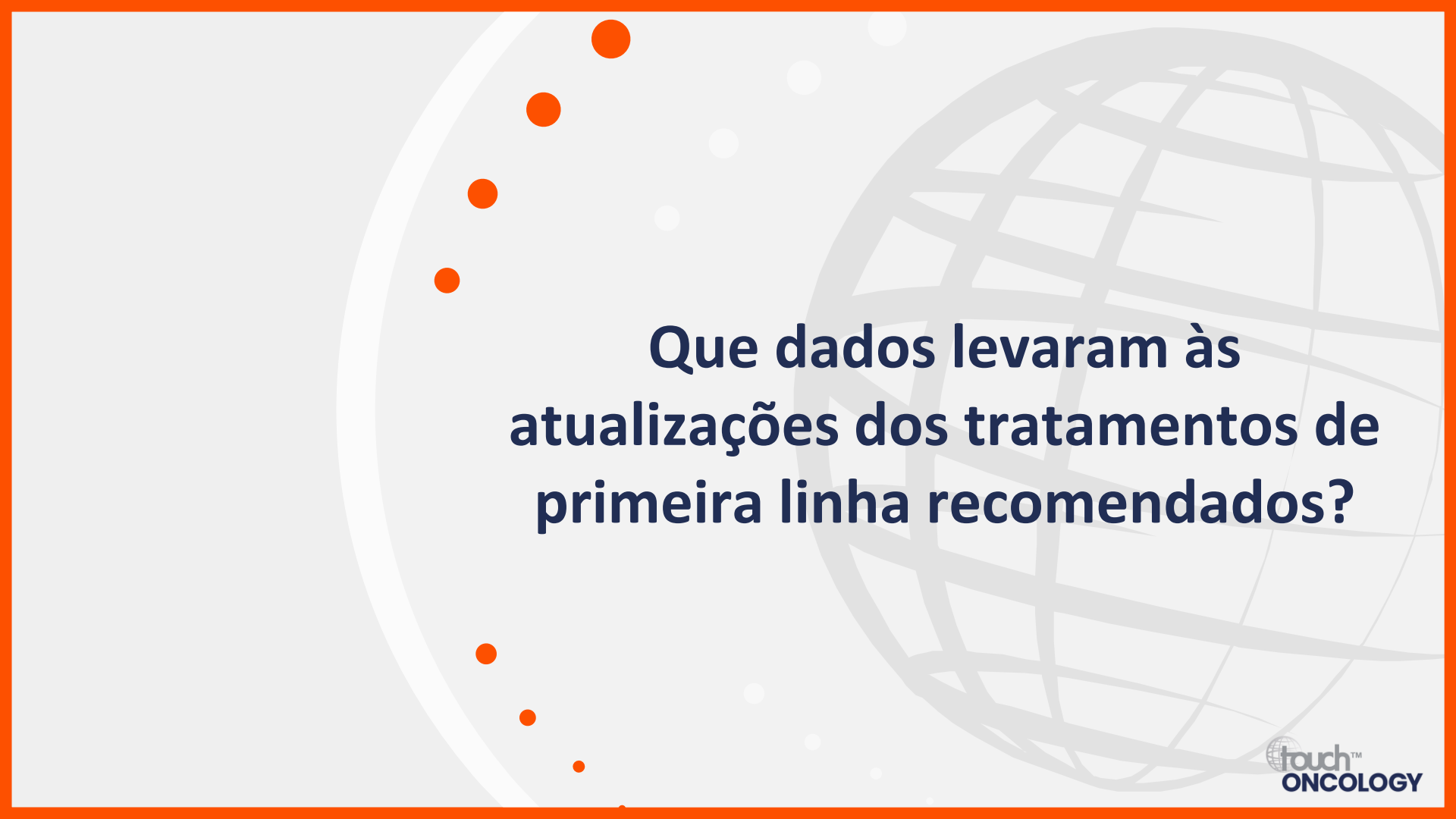


*Manutenção com avelumab apenas se não houver progressão com quimioterapia de primeira linha contendo platina.^{1,2}

ESMO, Sociedade Europeia de Oncologia Médica; LA/mUC, carcinoma urotelial localmente avançado/metastático; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

1. NCCN. Bladder Cancer V4.2024. Disponível em: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf (acedido em 23 de maio de 2024); 2. Powles T, et al. *Ann*

Oncol. 2024;S0923–7534(24)00075–9 (online antes da versão impressa).



Que dados levaram às atualizações dos tratamentos de primeira linha recomendados?

Dados de ensaios para opções de tratamento de primeira linha atualizadas

Checkmate-901¹

Ensaio de Fase III, multinacional, aberto e aleatorizado



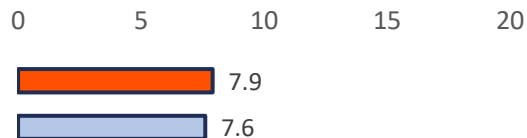
N=608; mUC/irressecável não tratado previamente



Nivolumab + gemcitabina + cisplatina (n=304)

Gemcitabina + cisplatina (n=304)

PFS, meses

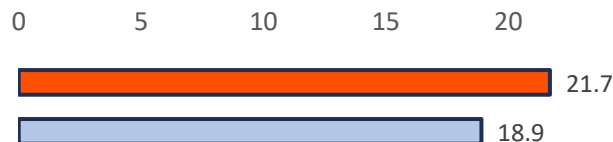


HR 0,72

IC 95% 0,59–0,88

p=0,001

OS, meses



HR 0,78

IC 95% 0,63–0,96

p=0,02

Nivolumab + quimioterapia Quimioterapia

EV-302²

Ensaio de Fase III, global, aberto e aleatorizado



N=886; LA/mUC não tratado previamente



Enfortumab vedotina + pembrolizumab (n=442)

Gemcitabina + cisplatina ou carboplatina (n=444)

PFS, meses

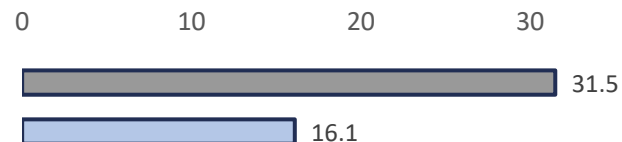


HR 0,45

IC 95% 0,38–0,54

p<0,001

OS, meses



HR 0,47

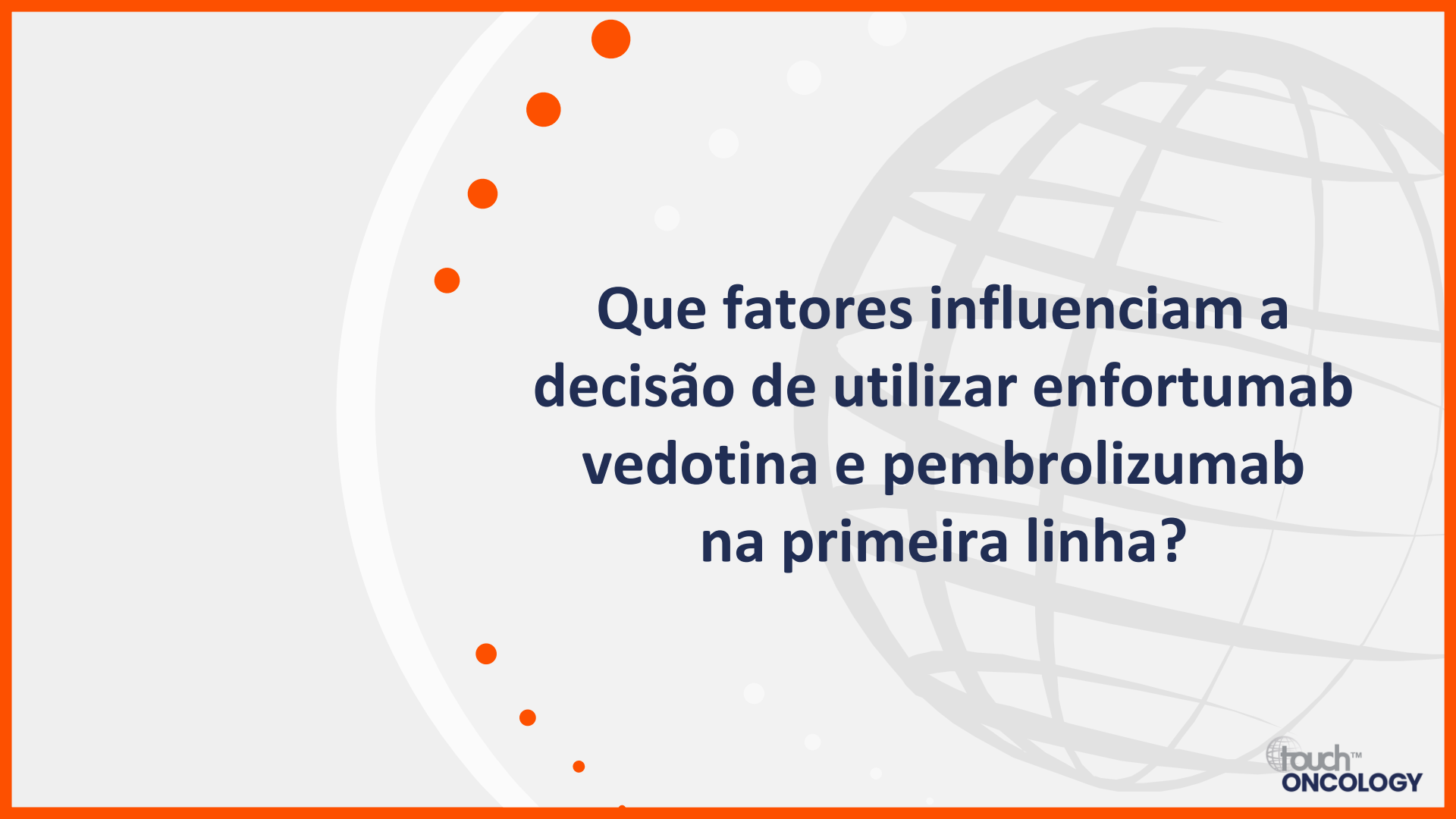
IC 95% 0,38–0,58

p<0,001

EV + pembrolizumab Quimioterapia

IC, intervalo de confiança; EV, enfortumab vedotina; HR, hazard ratio; LA/mUC, carcinoma urotelial localmente avançado/metastático; OS, sobrevivência global; PFS, sobrevivência livre de progressão.

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.



**Que fatores influenciam a
decisão de utilizar enfortumab
vedotina e pembrolizumab
na primeira linha?**

Fatores a considerar aquando da utilização de enfortumab vedotina e pembrolizumab

Neuropatia periférica significativa ou diabetes mal controlada no início do estudo

- Ocorreu neuropatia periférica com enfortumab vedotina e os doentes com neuropatia periférica pré-existente de grau ≥ 2 foram excluídos dos ensaios clínicos¹
- Ocorreram hiperglicemia e CAD em doentes com e sem diabetes mellitus pré-existente tratados com enfortumab vedotina e os doentes com HbA1c basal $\geq 8\%$ foram excluídos dos ensaios clínicos¹

Doença autoimune que requer terapêutica imunossupressora

- Em doentes a receber terapêutica imunossupressora para doenças autoimunes ativas, a eficácia dos ICI pode ser reduzida e a gestão dos EAir é mais complexa²
- Os doentes com doença autoimune prévia para a qual tenham recebido tratamento sistémico nos 2 anos anteriores foram excluídos do ensaio EV-302³

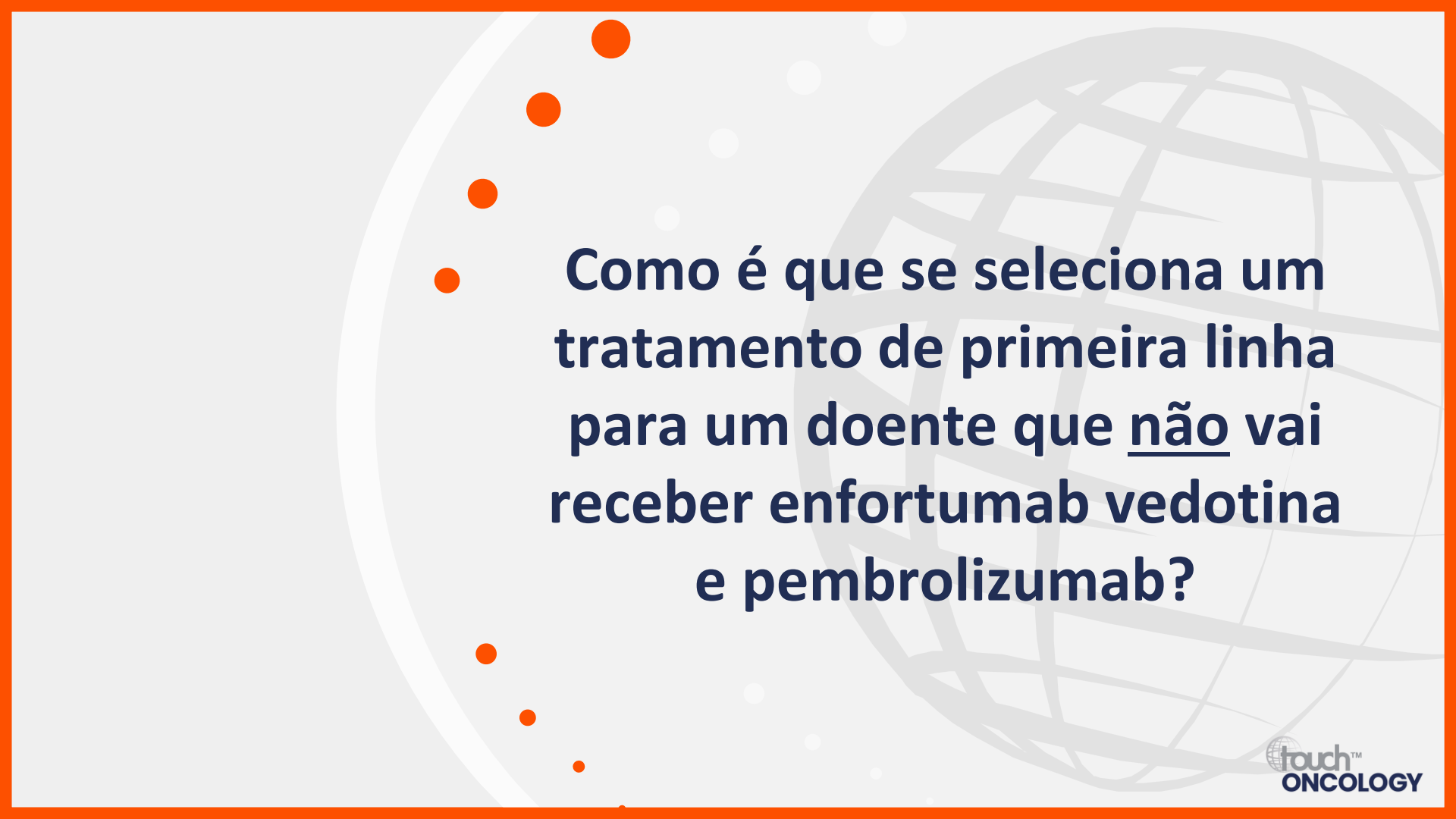
Estado de desempenho >2

- Os doentes com um estado de desempenho ECOG >2 foram excluídos do ensaio EV-302³

CAD, cetoacidose diabética; EAir, evento adverso imunorrelacionado; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HbA1c, hemoglobina glicada; ICI, inibidor do checkpoint imunitário.

1. EMA. RCM de enfortumab vedotina. Disponível em: www.ema.europa.eu/en (acedido a 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.



Como é que se seleciona um tratamento de primeira linha para um doente que não vai receber enfortumab vedotina e pembrolizumab?

**Que outros tratamentos estão
a ser investigados no contexto
da primeira linha?**

Exemplos de ensaios neo(adjuvantes) e de primeira linha em curso

Abordagens (neo)adjuvantes

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

Manutenção

- Cabozantinib + avelumab (NCT05092958)

Dirigidas ao 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)

Passagem para a segunda linha: Integração de tratamentos com sequenciação de precisão no cancro da bexiga avançado

Prof. Thomas Powles

Diretor

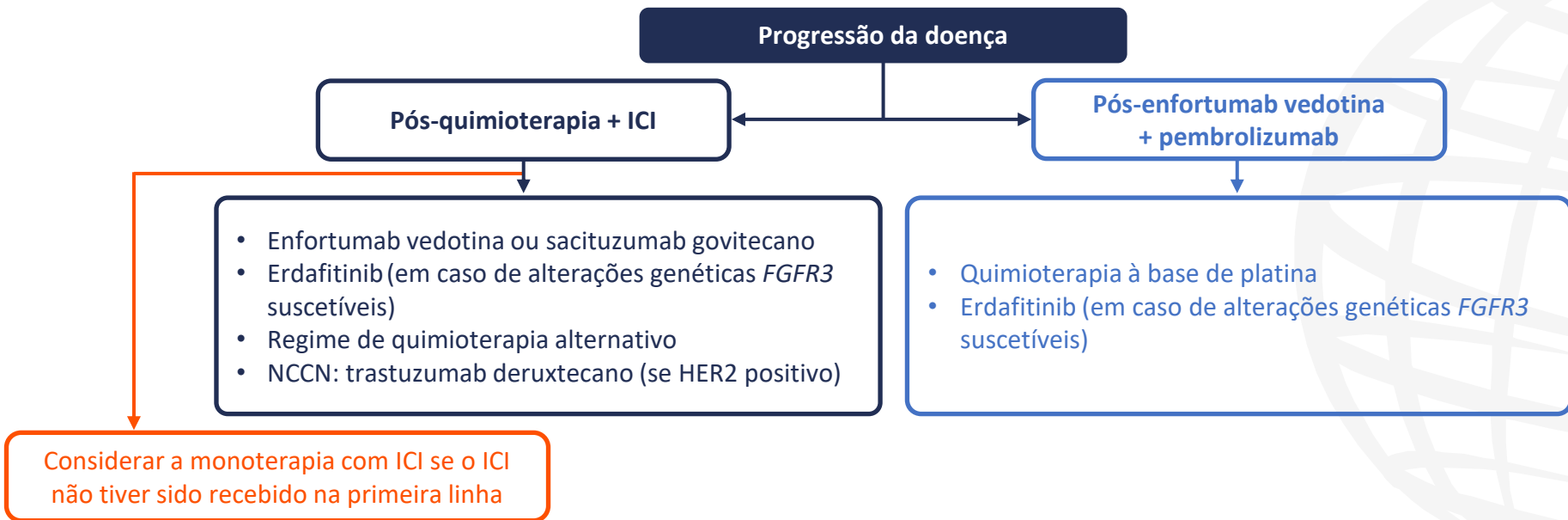
Barts Cancer Centre

Londres, Reino Unido



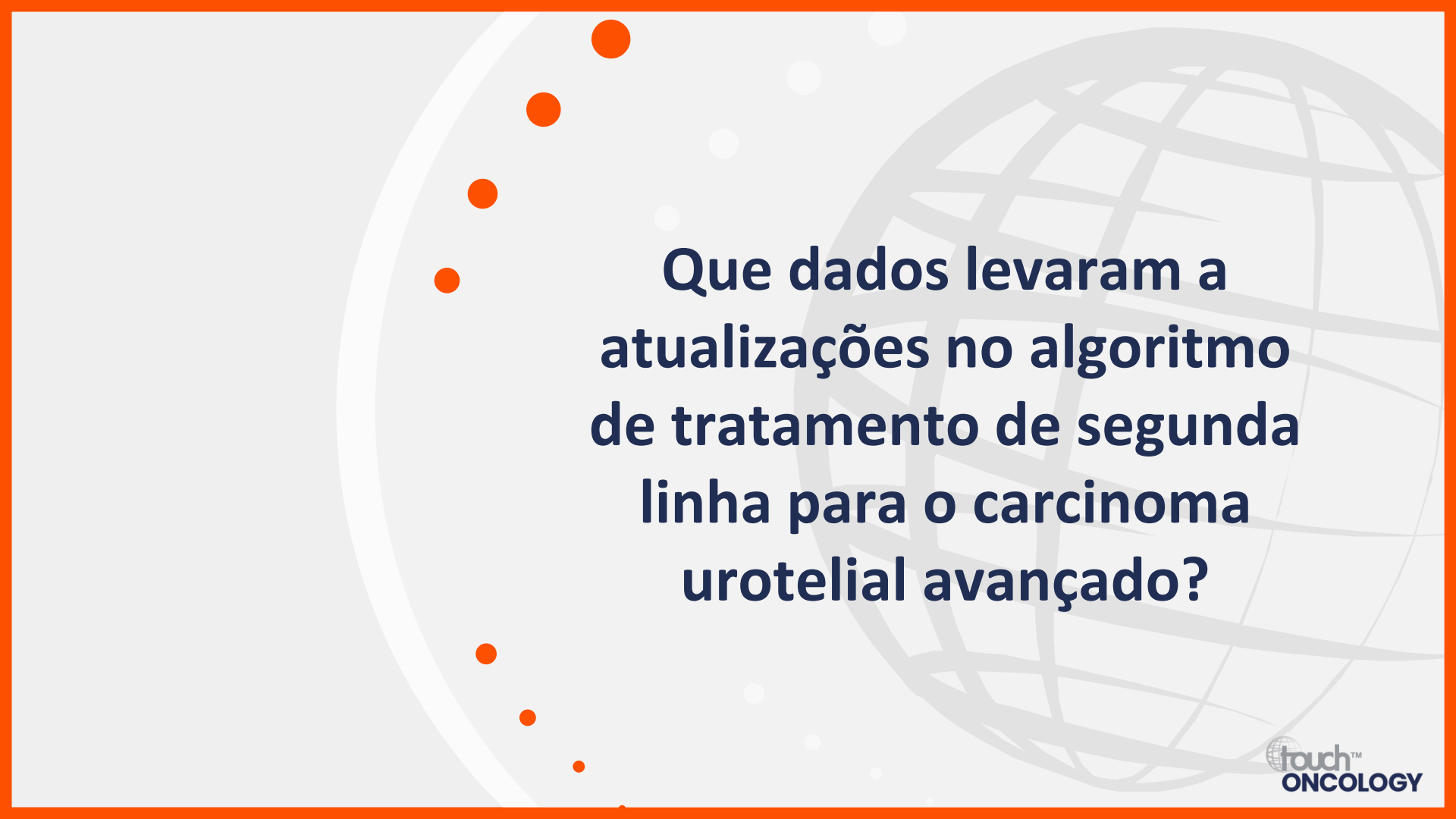
**Quais são as opções de
tratamento de segunda linha no
carcinoma urotelial avançado?**

Diretrizes da ESMO e da NCCN: Principais opções de tratamento de segunda linha para LA/mUC



ESMO, Sociedade Europeia de Oncologia Médica; *FGFR3*, recetor 3 do fator de crescimento de fibroblastos; *HER2*, recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; ICI, inibidor do checkpoint imunitário; LA/mUC, carcinoma urotelial localmente avançado/metastático; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

1. NCCN. Bladder Cancer V4.2024. Disponível em: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf (acedido em 23 de maio de 2024); 2. Powles T, et al. *Ann Oncol.* 2024:S0923–7534(24)00075–9 (online antes da versão impressa).

The background of the slide features a large, light gray 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.

Que dados levaram a atualizações no algoritmo de tratamento de segunda linha para o carcinoma urotelial avançado?

Dados de ensaios para opções de tratamento de segunda linha atualizadas

Coorte THOR 1¹

Ensaio de Fase III, global e aleatorizado



N=266; LA/mUC com progressão; alterações do *FGFR3/2*



Erdafitinib (n=136)

Quimioterapia (docetaxel ou vinflunina; n=130)

OS, meses

0 5 10 15



7.8

HR 0,64

IC 95% 0,47–0,88

p=0,005

Erdafitinib

Quimioterapia

Coorte THOR 2²

Ensaio de Fase III, global, aberto e aleatorizado



N=351; mUC/irressecável com progressão; alterações do *FGFR3/2*; sem tratamento prévio com ICI



Erdafitinib (n=175)

Pembrolizumab (n=176)

OS, meses

0 5 10 15



11.1

HR 1,18

IC 95% 0,92–1,51

p=0,18

Erdafitinib

Pembrolizumab

TROPHY-U-01³

Estudo de Fase II aberto



Coorte 1; N=113

LA/mUC com progressão após quimioterapia + ICI



Sacituzumab govitecano

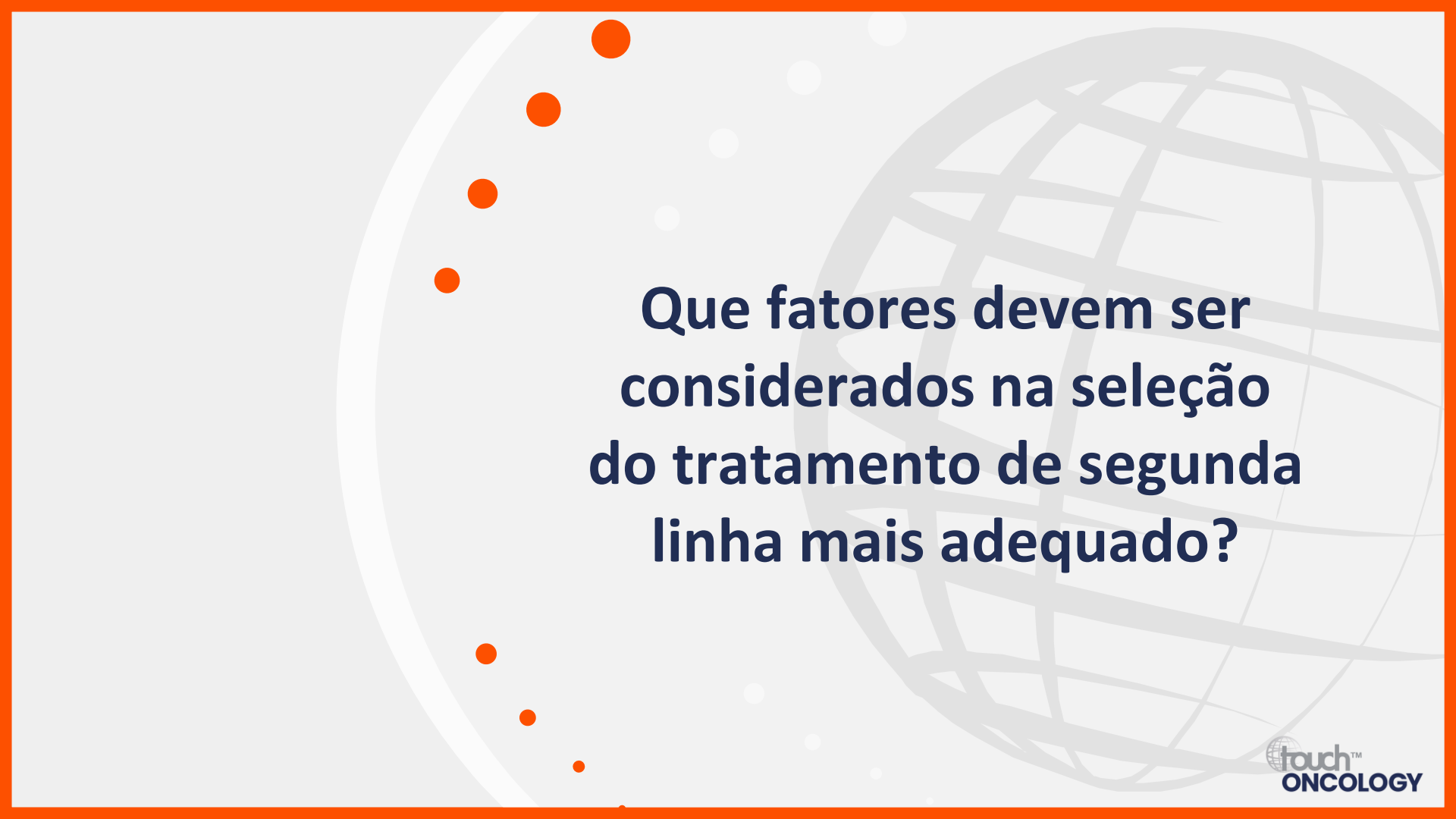
ORR: 28%

PFS mediana: 5,4 meses

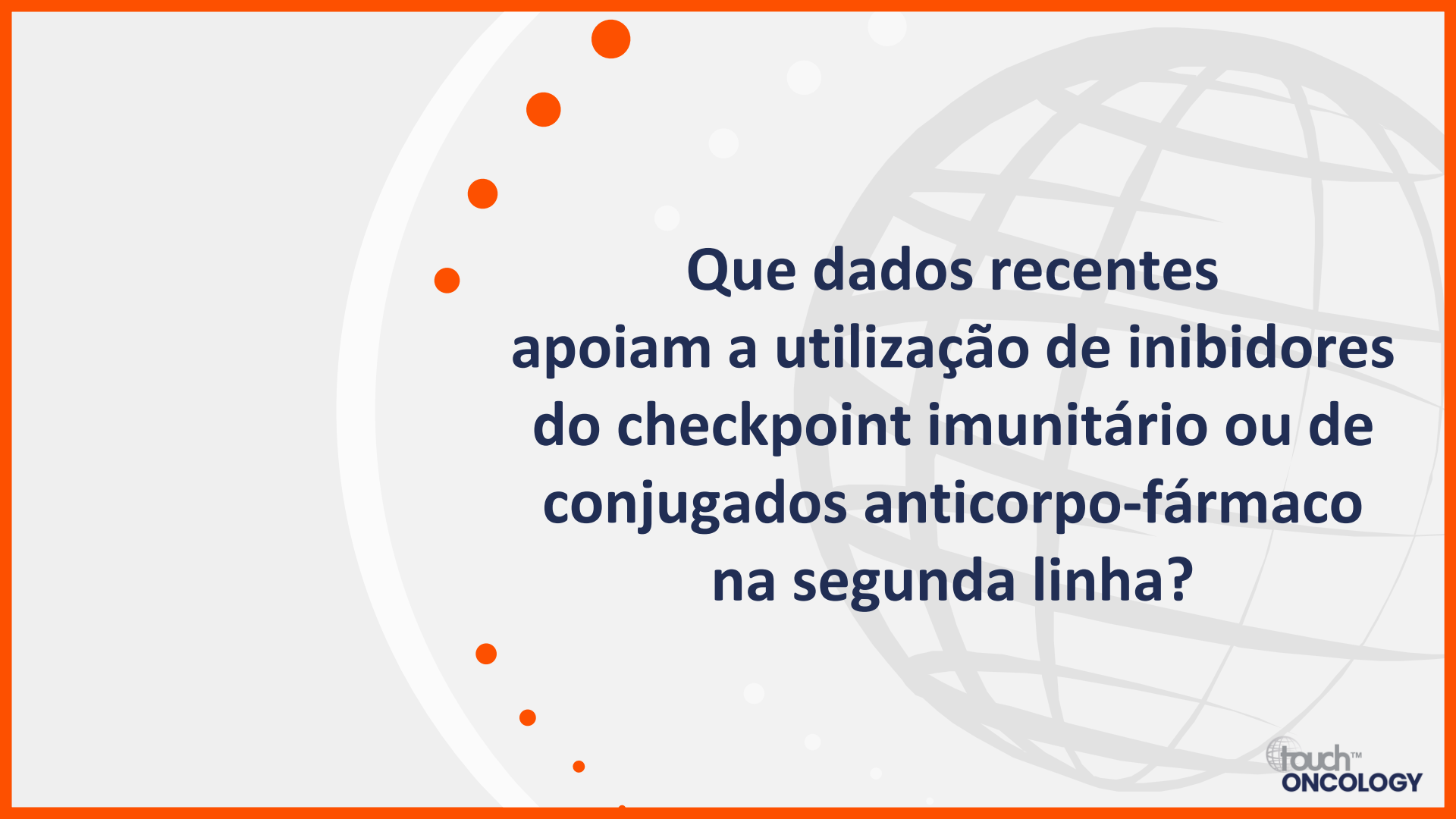
OS mediana: 10,9 meses

Seguimento mediano de 10,5 meses

FGFR3/2, recetor 3/2 do fator de crescimento de fibroblastos; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança; ICI, inibidor do checkpoint imunitário; LA/mUC, carcinoma urotelial localmente avançado/metastático; ORR, taxa de resposta objetiva; OS, sobrevivência global; PFS, sobrevivência livre de progressão.
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.



Que fatores devem ser considerados na seleção do tratamento de segunda linha mais adequado?

The background of the slide features a large, light gray 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 solid orange border.

Que dados recentes apoiam a utilização de inibidores do checkpoint imunitário ou de conjugados anticorpo-fármaco na segunda linha?

Dados de ensaios recentes e conclusões do mundo real sobre CAF e ICI na segunda linha



CAF

- Os dados do mundo real confirmaram o perfil de segurança do **sacituzumab govitecano** e a viabilidade da prescrição após enfortumab vedotina¹
- Dados de 24 meses com **enfortumab vedotina** do ensaio EV-301 mostraram taxas de resposta e resultados de OS duradouros²
- Os resultados no mundo real para doentes com CU avançado previamente tratado que receberam **enfortumab vedotina** foram consistentes com os ensaios clínicos³⁻⁵



ICI

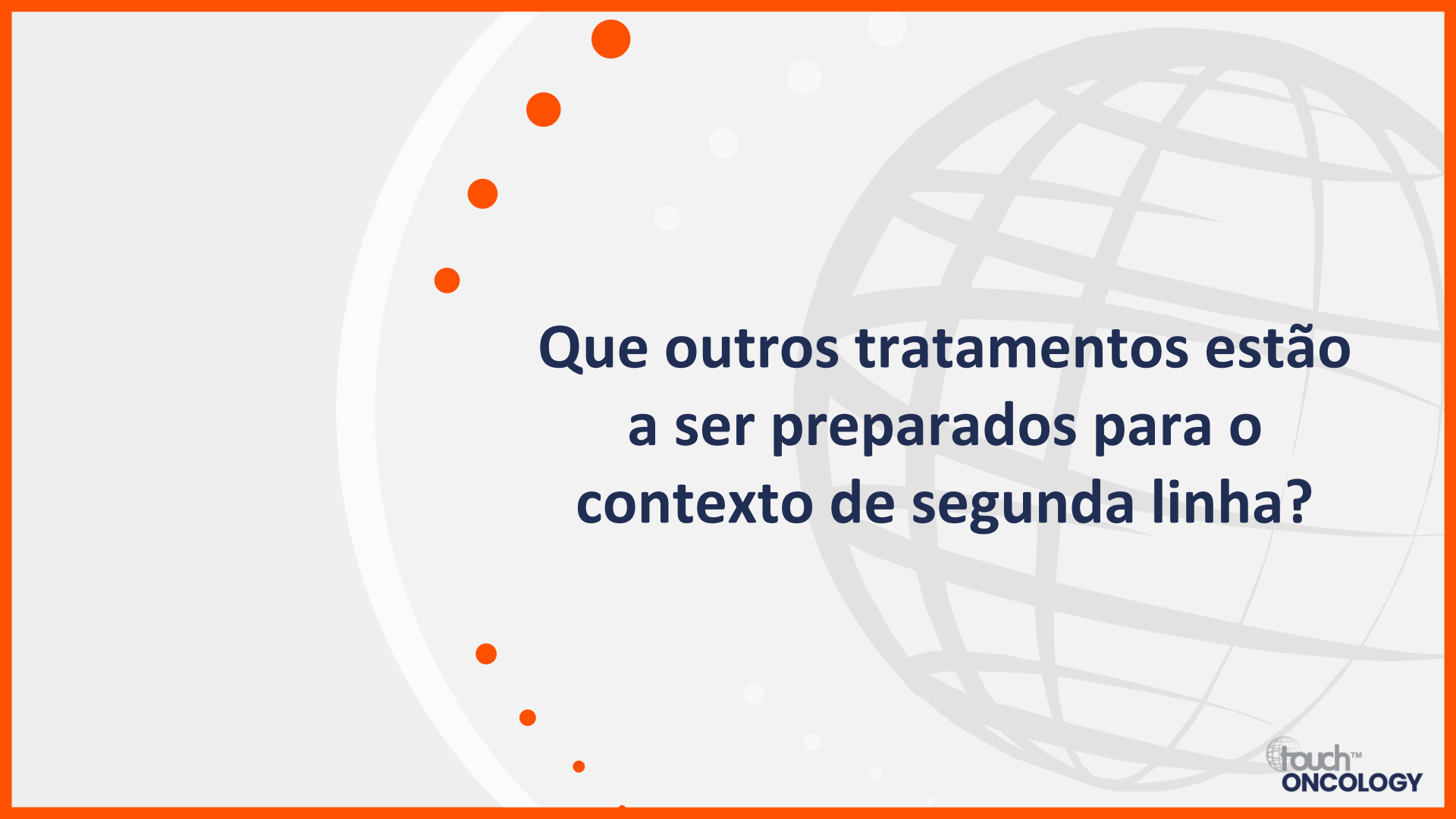
- Os dados de vários centros revelaram que a **terapêutica com ICI** tem resultados duradouros com eventos adversos aceitáveis quando utilizada no mundo real^{6,7}
- Uma análise retrospectiva considerou **atezolizumab** e **pembrolizumab** opções de tratamento eficazes⁸

CAF, conjugado anticorpo-fármaco; CU, carcinoma urotelial; ICI, inibidor do checkpoint imunitário; OS, sobrevivência 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.

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 orange dots of varying sizes, and several white dots are scattered across the light gray background.

**Que outros tratamentos estão
a ser preparados para o
contexto de segunda linha?**

Ensaio clínico em curso no contexto de segunda linha

Doentes que tenham recebido quimioterapia prévia (à base de platina)

Datas previstas para a conclusão dos estudos

Anticorpo biespecífico

Fase II: SI-B003 (PD-1/CTLA-4) ± BL-B01D1 (EGFRxHER3) (NCT05965856)

12/2025

Anticorpo monoclonal

Fase II: Atezolizumab e CYT107 (IL-7) (NCT03513952)

10/2024

Fase II: Atezolizumab ± mesilato de eribulina (NCT03237780)

01/2025

Doentes que receberam terapêutica prévia com PD-(L)1

Fase II: Pemetrexedo + etrumadenant (antagonista dos recetores A2a e A2b da adenosina) + zimberelimab (NCT05335941)

09/2025

Doentes que receberam quimioterapia prévia ou terapêutica com PD-(L)1 e/ou ambas

Tratamento dirigido à nectina-4

Fase III: 9MW2821 (NCT06196736)

12/2028

Tratamento dirigido ao HER2

Fase II: Trastuzumab e pyrotinib (NCT05318339)

12/2024

Fase II: Disitamab vedotina ± pembrolizumab (NCT04879329)


03/2026

Fase III: MRG002 (NCT05754853)

01/2027

CAF, conjugado anticorpo-fármaco; CTLA-4; proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; HER, recetor do fator de crescimento epidérmico humano; ICI, inibidor do checkpoint imunitário; IL-7, interleucina 7; PD-(L)1, proteína 1 de morte celular programada/ligando 1 de morte celular programada.

ClinicalTrials.gov. Disponível em: www.clinicaltrials.gov (acedido a 28 de abril de 2024).



Segurança dos doentes: Gestão dos eventos adversos no cancro da bexiga avançado

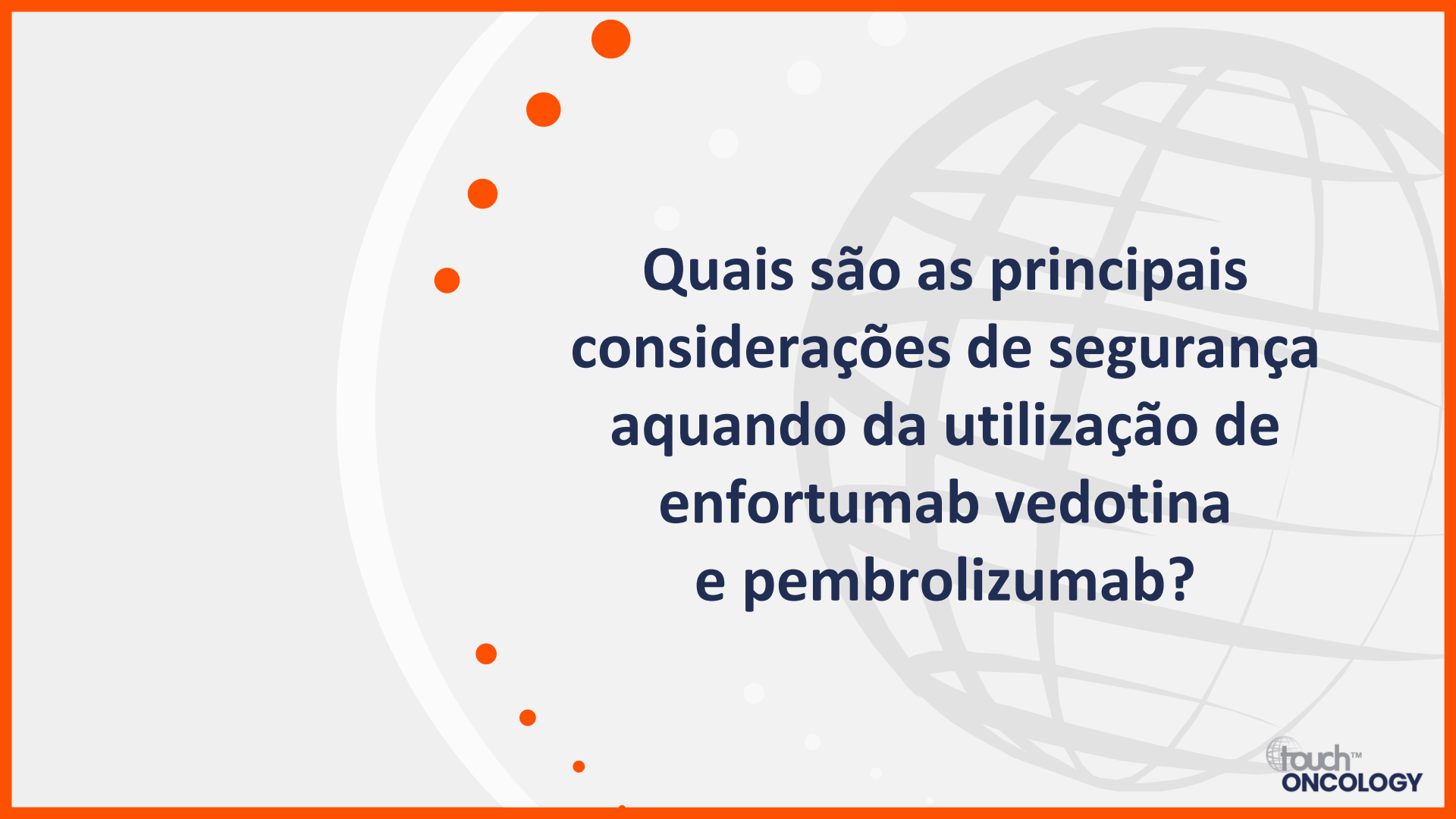
Prof. Thomas Powles

Diretor

Barts Cancer Centre

Londres, Reino Unido





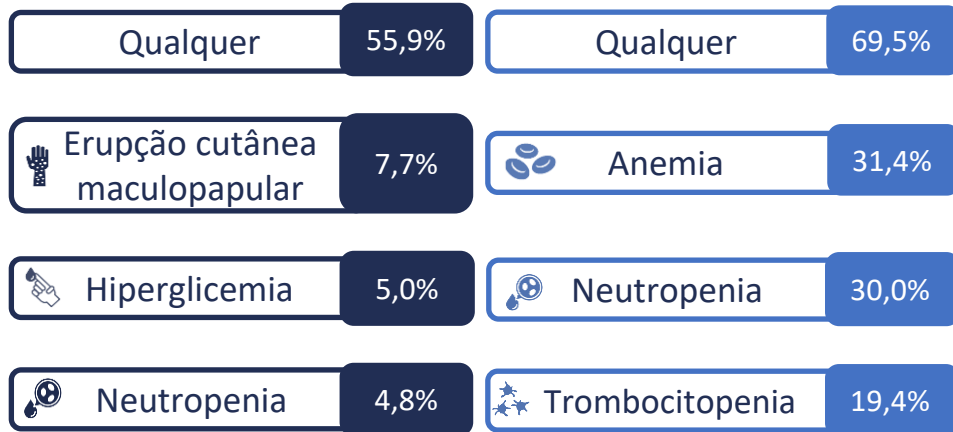
**Quais são as principais
considerações de segurança
aquando da utilização de
enfortumab vedotina
e pembrolizumab?**

Eventos adversos de enfortumab vedotina + pembrolizumab

TRAE frequentes grau ≥3

EV + pembrolizumab (n=440)

Quimioterapia (n=433)



EA de especial interesse (grau ≥3) previamente associados a EV

Reações cutâneas	15,5%
Neuropatia periférica	6,8%
Hiperglicemia	6,1%

EA de especial interesse (grau ≥3) previamente associados a pembrolizumab

Reações cutâneas graves	11,8%
Pneumonite	3,6%
Hepatite	1,8%



A maioria dos EA de especial interesse foram geríveis com modificações da dose

- **Que efeitos secundários podem ocorrer quando se utiliza um inibidor do checkpoint imunitário e como devem ser monitorizados e geridos?**

Eventos adversos dos inibidores do checkpoint imunitário¹⁻⁴



Colite



Monitorizar os sinais e sintomas



Hepatite



Monitorizar ALT, AST e bilirrubina



Nefrite



Monitorizar a creatinina sérica



Pneumonite



Monitorizar os sinais e sintomas



Hipo/hipertiroidismo



Monitorizar a função da tireoide e detetar sinais e sintomas



As estratégias de gestão incluem corticosteroides, suspensão do fármaco e descontinuação do tratamento, dependendo do grau



- As estratégias de gestão incluem corticosteroides, suspensão do fármaco e descontinuação do tratamento, dependendo do grau
- **Para o hipotiroidismo:** utilizar terapêutica de substituição tiroideia
- **Para o hipertiroidismo:** utilizar medicamentos antitiroideos

ALT, alanina transaminase; AST, aspartato transaminase.

1. EMA. RCM do atezolizumab; 2. EMA. RCM do pembrolizumab; 3. EMA. RCM do avelumab. 4. EMA. RCM do nivolumab.

Todos os RCM disponíveis em: www.ema.europa.eu/en (acedido a 23 de abril de 2024).

- **Quais são os principais efeitos secundários a considerar quando se utilizam conjugados anticorpo-fármaco e como podem ser identificados e geridos?**

Eventos adversos de especial interesse com enfortumab vedotina



Neuropatia periférica



Avaliações músculo-esqueléticas e neurológicas



- Grau 2: suspender até grau ≤ 1
- Grau ≥ 3 : descontinuar permanentemente



Reações cutâneas



Monitorizar desde o primeiro ciclo e durante todo o tratamento



- Reações cutâneas ligeiras a moderadas: corticosteroides tópicos ou anti-histamínicos
- Suspeita de SJS, NET ou lesões bolhosas: suspender imediatamente e referenciar para um especialista
- SJS ou NET confirmada, grau 4 ou recorrência de grau 3: descontinuar permanentemente
- Grau 2 com agravamento, grau 2 com febre ou grau 3: suspender até grau ≤ 1



Ocular



Exames oftalmológicos



- Considerar a utilização de lágrimas artificiais como profilaxia para o olho seco
- Se os sintomas oculares se agravarem ou não desaparecerem: avaliação oftalmológica



Hiperglicemia



Monitorizar a glicemia antes da dosagem e periodicamente durante o tratamento



- Glicemia aumentada ($>13,9$ mmol/l/ >250 mg/dl): suspender até $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl)

Consultar as informações do medicamento para modificações de dose

Eventos adversos de especial interesse com sacituzumab govitecano



Diarreia



Comunicada pelo doente



- Se a causa não for infecciosa, iniciar loperamida
- Grau 3 ou 4 no momento do tratamento agendado: suspender e retomar quando resolvida para grau ≤ 1
- Podem ser utilizadas medidas de suporte adicionais, por exemplo, reposição de fluidos e eletrólitos, conforme clinicamente indicado



Náuseas e vômitos



Comunicada pelo doente



- Pré-medicação com um regime combinado de dois ou três fármacos
- Náuseas de grau 3 ou vômitos de grau 3 ou 4 no momento do tratamento agendado: suspender e retomar com medidas de suporte adicionais quando resolvido para grau ≤ 1
- Antieméticos adicionais e outras medidas de suporte, conforme clinicamente indicado



Hipersensibilidade



Observar durante a perfusão e durante mais 30 minutos



- Tratamento pré-perfusão, incluindo antipiréticos, antagonistas H1 e H2 ou corticosteroides
- Se ocorrer uma reação relacionada com a perfusão: abrandar ou interromper a perfusão; descontinuar permanentemente a perfusão se ocorrer uma reação potencialmente fatal



Neutropenia

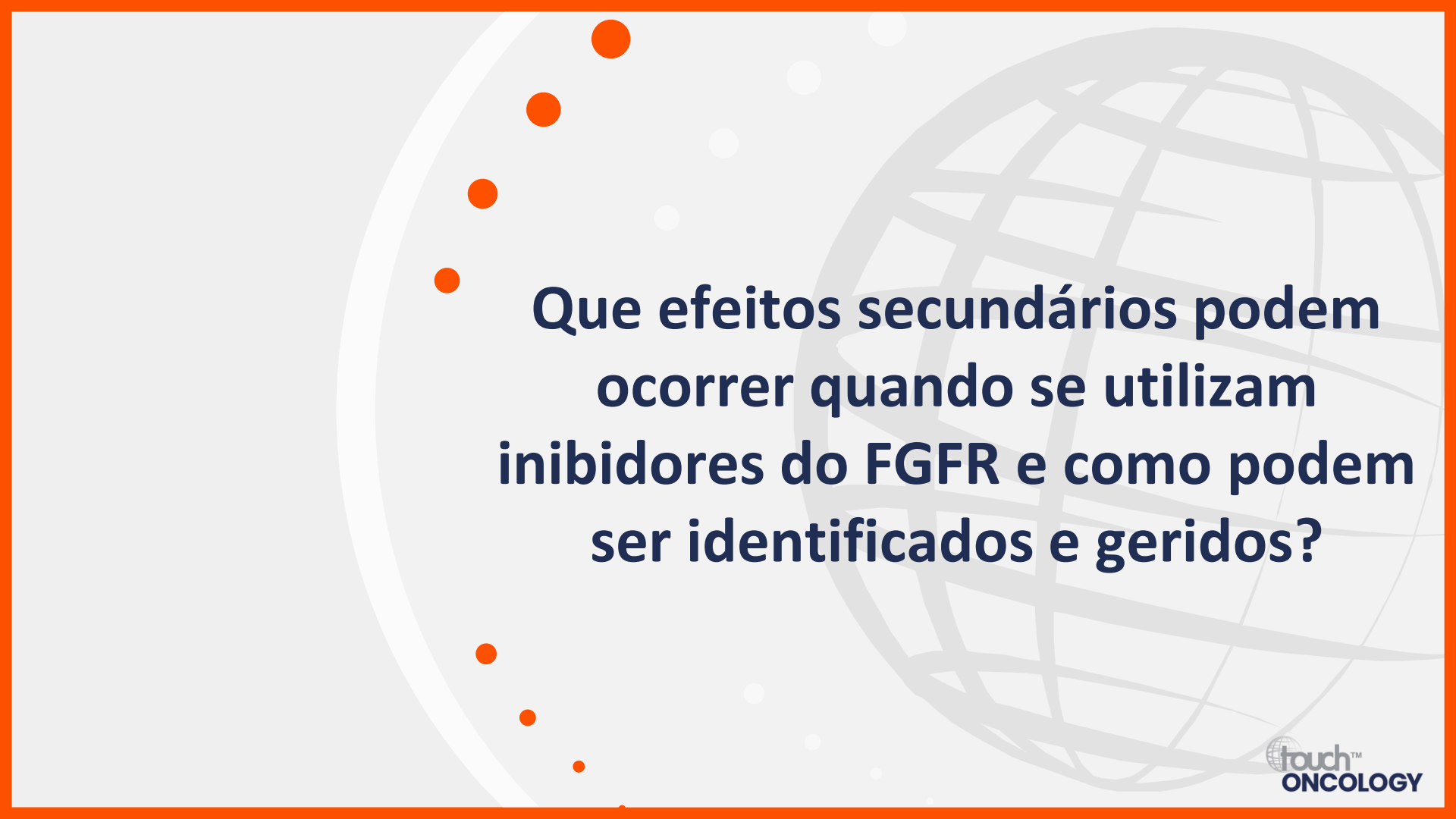


Sinais de infecção; monitorizar a contagem de células sanguíneas



- Não administrar se a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a $1\ 500/m^3$ no Dia 1 de qualquer ciclo ou se a contagem de neutrófilos for inferior a $1\ 000/mm^3$ no Dia 8 de qualquer ciclo, ou em casos de febre neutropénica
- Administrar G-CSF conforme clinicamente indicado

Consultar as informações do medicamento para modificações de dose



Que efeitos secundários podem ocorrer quando se utilizam inibidores do FGFR e como podem ser identificados e geridos?

Eventos adversos de erdafitinib

EA frequentes grau $\geq 3^{1-3}$

Anemia

Astenia

Hiperfosfatemia

Hiponatremia

Onicólise

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar

Estomatite

EA de especial interesse⁴



Reações nas unhas e cutâneas



Comunicada pelo doente



- Grau 3: suspender até grau ≤ 1 ou linha de base
- Grau 4: descontinuar permanentemente



CSR/RPED



Exames oftalmológicos



- Profilaxia do olho seco, conforme necessário
- Se ocorrer CSR/RPED, suspender; descontinuar se não se resolver no prazo de 4 semanas ou se for de grau 4



Hiperfosfatemia



Monitorização do nível de fosfato sérico



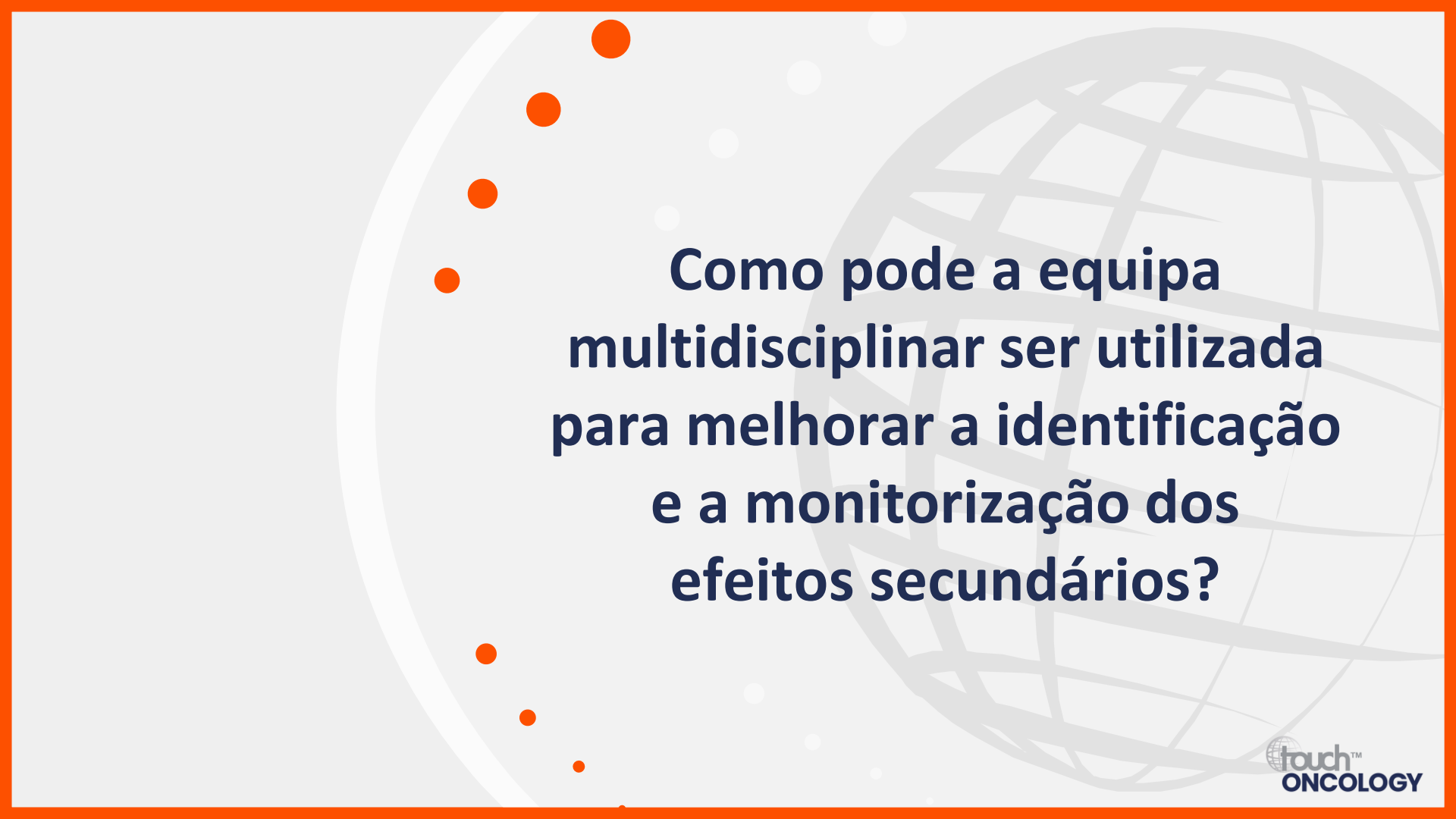
- Restrição de fosfato na dieta
- Considerar um ligante de fosfato oral se o fosfato sérico for $>7,0$ mg/dl
- Se o fosfato sérico for $\geq 9,0$ mg/dl, suspender o tratamento até que o nível regresse a $<7,0$ mg/dl

Consultar as informações do medicamento para modificações de dose

CSR, retinopatia serosa central; EA, evento adverso; RPED, descolamento epitelial do pigmento da retina.

1. Loriaot Y, et al. *N Engl J Med*. 2019;381:338–48; 2. Loriaot 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. Erdafitinib Pl. Disponível em: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/212018s007s008s009lbl.pdf (accedido a 23 de abril de 2024).

The background of the slide features a large, light gray 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.

Como pode a equipa multidisciplinar ser utilizada para melhorar a identificação e a monitorização dos efeitos secundários?