

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/current-and-emerging-roles-of-immunotherapy-and-adcs-for-patients-with-non-muscle-invasive-and-muscle-invasive-bladder-cancer/14553/>

Released: 12/22/2022

Valid until: 12/22/2023

Time needed to complete: 30 minutes

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Current and Emerging Roles of Immunotherapy and ADCs for Patients with Non-Muscle-Invasive and Muscle-Invasive Bladder Cancer

Locutor:

Les damos la bienvenida a CME en ReachMD. Prova Education organiza esta actividad titulada «Funciones actuales y emergentes de la inmunoterapia y los ADC para pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular y sin invasión muscular».

Antes de comenzar la actividad, asegúrese de revisar las declaraciones de divulgación de soporte comercial y de la facultad, así como los objetivos de aprendizaje.

[CAPÍTULO 1]

Dra. Parikh:

La inmunoterapia y los conjugados de anticuerpos y fármacos han transformado el tratamiento del carcinoma urotelial metastásico. Entonces, ¿cómo podemos utilizar mejor estas opciones de tratamiento para mejorar los resultados de nuestros pacientes con carcinoma urotelial avanzado?

Esto es CME en ReachMD, soy Mamta Parikh y hoy aquí conmigo tengo la suerte de tener al Dr. Daniel Petrylak.

Dr. Petrylak:

Buenas tardes.

Dra. Parikh:

Hola. Empecemos. Dr. Petrylak, para preparar el escenario para este curso dividido en capítulos, ¿qué nos puede decir sobre las funciones actuales y emergentes de los conjugados de anticuerpo y fármaco, o ADC, en este entorno?

Dr. Petrylak:

Hay 2 ADC que están aprobados por la FDA para el carcinoma urotelial metastásico: enfortumab vedotin y sacituzumab govitecan. Así que me gustaría revisar los datos que llevaron a la aprobación de estos agentes para las diferentes situaciones clínicas en el carcinoma urotelial. En primer lugar, del ensayo EV-201, hubo 2 cohortes diferentes. La cohorte 1 incluyó a aquellos pacientes que habían recibido inmunoterapia previa y que habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Enfortumab vedotin se administró a 1,25 mg/kg los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. A continuación, se trató a los pacientes hasta la toxicidad o la progresión. La tasa de respuesta objetiva en el ensayo EV-201 fue del 44 %, lo que condujo a la aprobación acelerada de enfortumab vedotin en este grupo de pacientes. El ensayo EV-301 confirmó la observación de que enfortumab vedotin es activo en este grupo de pacientes y enfortumab se aleatorizó frente a la quimioterapia elegida por el distribuidor que incluía taxanos en los Estados Unidos o vinflunina en Europa. Se demostró un beneficio de supervivencia para estos pacientes, lo que condujo a la aprobación total de enfortumab vedotin. La segunda cohorte de EV-201 eran aquellos pacientes no elegibles para platino y que habían recibido un tratamiento de punto de control previo. En este grupo de pacientes, se administró enfortumab vedotin en el mismo horario. Se observó una tasa de respuesta objetiva del 52 %, lo que también condujo a una aprobación en esta cohorte particular de pacientes.

Sacituzumab govitecan también está aprobado por la FDA para aquellos pacientes que tienen carcinoma urotelial metastásico que han

progresado después de la terapia basada en platino o terapias basadas en anti-PD-L1. Por lo tanto, sacituzumab se administra en un cronograma del día 1, día 8 a 10 mg/kg. En el ensayo TROPHY U-01, que fue muy, muy similar en diseño al estudio EV 201, se encontró que la tasa de respuesta fue de aproximadamente el 30 %, y los efectos secundarios con sacituzumab incluyeron diarrea y neutropenia.

Así que creo que una de las áreas más emocionantes en la investigación de la terapia de puntos de control, así como en los ADC, es la combinación de puntos de control junto con un ADC. Se han presentado datos del ensayo EV-103, tanto de la cohorte A -que ahora se ha publicado en JCO- como de la cohorte K -que se presentó en la reunión de la ESMO de este año. En estas cohortes, se combinó enfortumab vedotin con pembrolizumab, pero se utilizó un programa diferente. Se administró enfortumab a 1,25 mg/kg los días 1 y 8, y pembrolizumab a 200 mg el día 1 de un ciclo determinado. Considero que los datos son increíblemente emocionantes. Al observar los datos de la cohorte A, el 93 % de los pacientes tuvo una reducción del tumor, mientras que el 73 % tuvo una respuesta objetiva confirmada, y esto se observó independientemente del estado de PD-L1. Lo que es realmente emocionante aquí es la mediana de supervivencia -ahora, por supuesto, estos son datos de fase 1/fase 2- y la mediana de supervivencia que se informó es de 26,1 meses con una mediana de seguimiento de aproximadamente 25 meses en general. Sin duda, eso es significativamente diferente de lo que hemos visto con cualquier combinación, tanto en pacientes no elegibles para platino o cisplatino, como en pacientes elegibles para platino.

La cohorte K se diseñó para confirmar las observaciones anteriores, tanto con enfortumab vedotin como agente único, como con enfortumab combinado con pembrolizumab. Fue un ensayo no comparativo y analizó 2 grupos diferentes de pacientes, de nuevo, no elegibles para el cisplatino. Las tasas de respuesta fueron impresionantes. La monoterapia con EV demostró una tasa de respuesta del 45 %, mientras que EV y pembro tuvieron una tasa de respuesta del 64 %. Nuevamente, se observó el mismo patrón en términos del estado de PD-L1, y las respuestas no dependieron de PD-L1 en general. La duración de la respuesta, la mediana aún no se ha alcanzado donde: el 65 % de los que respondieron seguían respondiendo a los 12 meses, y los datos aún no están maduros en términos de supervivencia general y supervivencia libre de progresión. Pero la pregunta, por supuesto, es ¿será paralelo a lo que vimos en la cohorte A? Lo que es más importante, hay un ensayo aleatorizado, EV-302, que aleatoriza enfortumab vedotin más pembrolizumab frente a la quimioterapia de atención estándar tanto para pacientes elegibles para cisplatino como para pacientes no elegibles. Con suerte, eso nos dará las respuestas sobre si esta combinación tiene una mejor supervivencia que la quimioterapia estándar.

Dra. Parikh:

De acuerdo, genial. Permíteme ahora a algunos factores y estrategias del paciente para el manejo de los eventos adversos que vienen con estos ADC. Hay consideraciones especiales para cada uno de los ADC que acaba de mencionar, Dr. Petrylak. Para enfortumab vedotin, vemos un aumento en la neuropatía periférica, la hiperglucemia y la toxicidad de la piel, por lo que debemos tener especial cuidado en pacientes que tienen antecedentes de diabetes o neuropatía periférica subyacente. En algunos casos, se requieren reducciones de dosis o interrupciones debido a esa toxicidad.

Sacituzumab govitecan tiene un perfil de seguridad diferente. Los eventos adversos que observamos con sacituzumab govitecan involucran toxicidad gastrointestinal que incluye diarrea y neutropenia o también se observa neutropenia febril, por lo que debemos considerar el apoyo de G-CSF para pacientes que tienen neutropenia y considerar el apoyo agentes antimotilidad para pacientes con diarrea o toxicidad GI. De nuevo, a veces se requieren reducciones de dosis o interrupciones. Así que creo que estos son conjugados de fármaco-anticuerpo muy prometedores. Como mencionó el Dr. Petrylak, están aprobados para su uso en el carcinoma urotelial metastásico y también se están estudiando muchas combinaciones prometedoras.

Entonces, para continuar, en el Capítulo 2, analizaremos cómo determinar qué agente inmunitario oncológico es el adecuado para el paciente que tiene enfrente. Permanezcan atentos.

[CAPÍTULO 2]

Dra. Parikh:

Bien, bienvenidos de nuevo. Estábamos hablando de conjugados de anticuerpo y fármaco aprobados en el carcinoma urotelial, y ahora vamos a profundizar en la selección del tratamiento en la enfermedad metastásica.

Dr. Petrylak, ¿puede hablar sobre los pasos que debemos seguir para identificar el agente correcto para el paciente correcto con cáncer de vejiga metastásico?

Dr. Petrylak:

Hay básicamente 3 situaciones clínicas que consideraríamos un inhibidor del punto de control para el carcinoma urotelial metastásico. La primera situación que me gustaría discutir son aquellos pacientes que no son elegibles para recibir quimioterapia basada en

cisplatino. Esto puede incluir a aquellos pacientes con una depuración de creatinina de menos de 60, neuropatía periférica, pérdida de audición, así como a aquellos pacientes que no puedan tolerar la hidratación necesaria para la quimioterapia basada en cisplatino. Hay 2 agentes que están aprobados por la FDA en esta situación particular. Estos incluyen atezolizumab y pembrolizumab.

La segunda situación clínica en la que se aprueba la terapia de punto de control son aquellos pacientes que están respondiendo a la quimioterapia en primera línea. Para aquellos pacientes que tienen enfermedad metastásica, han recibido quimioterapia como tratamiento de primera línea, y eso incluye carboplatino-gemcitabina, cisplatino-gemcitabina y MVAC, metotrexato, vinblastina, adriamicina y cisplatino. Para este grupo de pacientes que responde -y que se define como enfermedad estable, respuesta parcial o respuesta completa a la terapia- avelumab está aprobado por la FDA como terapia de mantenimiento. Los estudios han demostrado que existe un beneficio de supervivencia para los pacientes que reciben avelumab más la mejor atención de apoyo versus la mejor atención de apoyo sola en pacientes que respondieron.

El tercer grupo de pacientes para los que tenemos una aprobación de la FDA para los inhibidores de puntos de control son aquellos pacientes que recibieron quimioterapia y progresaron con la quimioterapia. Hay 3 medicamentos aprobados por la FDA en esa situación: nivolumab, avelumab y pembrolizumab. El único que tiene evidencia de Nivel 1 que respalda su aprobación es pembrolizumab, donde se demostró un beneficio de supervivencia en comparación con la quimioterapia estándar de atención en segunda línea en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia inicialmente para la enfermedad metastásica.

Una de las preguntas que a menudo me hacen sobre la secuenciación de los tratamientos para el carcinoma urotelial metastásico se presenta en aquellos pacientes que son de primera línea y que no son elegibles para el cisplatino. En un paciente que tiene positividad para PD-L1, ¿debemos administrar carboplatino y gemcitabina y, a continuación, administrar terapia de mantenimiento al paciente que responde, o debemos administrar una terapia de punto de control desde el principio y luego continuar con otras formas de tratamiento? La positividad de PD-L1 es claramente un factor para decidir qué hacer primero, pero también me gusta evaluar cómo de rápido progresa la enfermedad de un paciente. Si un paciente tiene una enfermedad visceral, o necesita que su enfermedad se controle rápidamente, a menudo administro quimioterapia primero, independientemente del estado de PD-L1, controlo la enfermedad; si esos pacientes responden, administro la terapia de punto de control como tratamiento de mantenimiento. Por supuesto, si esos pacientes progresan, uno podría dar un puesto de control como agente de segunda línea. Hay 2 formas de manejar a ese paciente que no es elegible para cisplatino, y me gusta usar la agresividad de la enfermedad o la velocidad a la que progresa la enfermedad como una medida de cómo debemos seleccionar nuestro tratamiento.

Dra. Parikh:

Son conclusiones interesantes de todo lo que acaba de mencionar el Dr. Petrylak. Curiosamente, el estado de PD-L1 es más relevante en pacientes que no son elegibles para cisplatino cuando consideran la terapia con inhibidores del punto de control inmunitario. Pero como mencionó el Dr. Petrylak, la carga de la enfermedad también es una consideración importante al considerar el primer tratamiento que debe recibir un paciente.

En el Capítulo 3, analizaremos el estado actual de la terapia adyuvante y neoadyuvante para el cáncer de vejiga con invasión muscular y cómo afecta el entorno de la enfermedad metastásica. Permanezcan atentos.

[CAPÍTULO 3]

Dra. Parikh:

Bienvenidos de nuevo. Después de analizar la selección del tratamiento en el contexto del cáncer de vejiga metastásico, cambiaremos de tema y hablaremos un poco sobre la terapia adyuvante y neoadyuvante para pacientes con enfermedad localizada. Comenzaré discutiendo las guías de práctica clínica para la inmunoterapia adyuvante para el cáncer de vejiga.

Y esto se basa en los resultados del estudio Checkmate 274, que evaluó el nivolumab administrado durante 1 año en comparación con el placebo administrado durante 1 año en el entorno adyuvante en pacientes que se habían sometido a una cistectomía o nefroureterectomía. Si no se administró quimioterapia neoadyuvante, los pacientes con enfermedad pT3 o superior o enfermedad con ganglios positivos se consideraron elegibles para nivolumab, o si los pacientes recibieron quimioterapia con cisplatino neoadyuvante, los pacientes con estadio patológico T2 o superior o enfermedad con ganglios positivos en sus muestras de cistectomía fueron considerados para el estudio. El estudio mostró un claro beneficio de supervivencia libre de enfermedad para nivolumab en comparación con el placebo en la población por intención de tratar. Entonces, Dr. Petrylak, ¿puede hablar sobre las estrategias emergentes de inmunoterapia adyuvante y neoadyuvante que se nos presentan?

Dr. Petrylak:

Bueno, creo que hay algunas estrategias muy, muy interesantes que ahora están surgiendo en entornos adyuvantes y neoadyuvantes. La idea es llevar la terapia de punto de control, así como algunas de las terapias dirigidas, al frente en el tratamiento de estas

enfermedades.

Hay ensayos que están analizando la combinación de enfortumab más pembrolizumab como terapia neoadyuvante. Hay ensayos que analizan la quimioterapia combinada con la terapia de punto de control, como terapia neoadyuvante. Además, uno de los problemas, por supuesto, con la terapia neoadyuvante es que aproximadamente el 30 % de los pacientes no son elegibles para recibir cisplatino, y estos pacientes pasan a la cistectomía sin recibir quimioterapia neoadyuvante. De hecho, presentamos algunos datos en la reunión de ASCO GU a principios de este año, analizando enfortumab vedotin como agente único en pacientes que no son elegibles para platino o cisplatino. Descubrimos que hubo una tasa de respuesta completa de alrededor del 36 % en estos pacientes, lo que es paralelo a lo que vemos con la terapia neoadyuvante con regímenes basados en cisplatino. Todos estos tratamientos y combinaciones están comenzando a avanzar antes y eso, por supuesto, presentará un dilema más adelante, si estos pacientes recaen, en cuanto a qué se debe hacer con estos pacientes y si se debe repetir la terapia de punto de control. ¿Debería repetir algunos de los agentes que ha usado en el entorno neoadyuvante? Creo que eso conducirá a algunos ensayos clínicos muy, muy interesantes en el futuro.

Así que creo que es muy interesante que estemos moviendo estos agentes antes, y no solo en el entorno neoadyuvante, sino también en el entorno adyuvante y de la terapia de mantenimiento.

En EV-103, hubo una cohorte que analizó la terapia neoadyuvante para aquellos pacientes que no son elegibles para cisplatino. Se administró una dosis diferente de enfortumab. Era enfortumab a 1,25 mg/kg el día 1 y el día 8 de un ciclo de 21 días, por lo que es un poco diferente a la indicación aprobada para la enfermedad metastásica. Sin embargo, esto se administró durante 3 ciclos antes de la cistectomía. Lo que encontramos fue que el 36 % de los pacientes tuvieron una respuesta completa. Esto es comparable a lo que vemos con la quimioterapia basada en cisplatino. Hay ensayos que ahora están analizando la combinación de enfortumab más pembrolizumab en el entorno neoadyuvante, y se están aleatorizando contra la quimioterapia de atención estándar.

La pregunta, por supuesto, será ¿cómo manejamos la neuropatía? Por ello es tan importante que tengamos un buen concepto de detenerse temprano si los pacientes tienen -o al menos reducir la dosis o mantener las dosis- si los pacientes desarrollan neuropatía, porque estamos viendo una imagen a largo plazo en estos pacientes en particular, que es un poco diferente a los pacientes con enfermedad metastásica.

Hay ensayos que ahora también buscan agregar otros agentes al punto de control en el entorno de mantenimiento.

Uno de los grupos cooperativos está analizando la combinación de avelumab más cabozantinib y comparándola con avelumab solo como terapia de mantenimiento para determinar, por supuesto, si agregar más tratamiento en esta situación clínica mejorará la supervivencia general. Recordemos que tenemos una mediana de supervivencia de aproximadamente 27 meses con avelumab solo en este grupo de pacientes. Otro ensayo analiza sacituzumab govitecan combinado con cisplatino como terapia inicial para aquellos pacientes con enfermedad metastásica, y luego administra terapia de punto de control más sacituzumab como mantenimiento para aquellos pacientes que responden.

Así que estamos adelantando estos puntos de control, así como algunos de los agentes específicos, y creo que al menos nos hará pensar en diferentes preguntas clínicas en el futuro. ¿Cómo secuenciamos estos fármacos de la mejor manera? ¿Repetimos fármacos que se han utilizado en el ámbito neoadyuvante y adyuvante y luego si estos pacientes recaen pasado un año de su tratamiento? Así que creo que habrá muchos ensayos clínicos interesantes sobre la reaplicación de los puntos de control, sobre las toxicidades de estos medicamentos administrados anteriormente y cómo esto también afectará el panorama general no solo del cáncer de vejiga con invasión muscular, sino también de la enfermedad metastásica.

Dra. Parikh:

Así que creo que lo que estamos escuchando del Dr. Petrylak es que este campo es extremadamente dinámico y que las cosas están cambiando, buscando muchas combinaciones novedosas en el entorno neoadyuvante, el entorno de mantenimiento en la enfermedad metastásica y el entorno adyuvante. Así que habrá mucho en nuestro camino en los próximos años.

En el Capítulo 4, analizaremos los problemas regionales en las pruebas y el tratamiento del cáncer de vejiga. Permanezcan atentos.

[CAPÍTULO 4]

Dra. Parikh:

Bienvenidos de nuevo. Después de analizar la terapia adyuvante y neoadyuvante para el cáncer de vejiga con invasión muscular, pasemos ahora a las consideraciones regionales para las pruebas y el tratamiento.

Dr. Petrylak, ¿cuáles son algunos de los desafíos regionales que enfrentan los médicos al implementar el tratamiento para el cáncer de vejiga, tanto dentro como fuera de los EE. UU.?

Dr. Petrylak:

Quiero aclarar, creo que hay varios factores diferentes que entran en juego en términos de la atención general de los pacientes. Creo que lo más importante en los Estados Unidos es un enfoque de equipo multidisciplinar. Por ejemplo, en el entorno neoadyuvante ha sido decepcionante el número de pacientes que, a pesar de los datos positivos, han recibido quimioterapia neoadyuvante o quimioterapia perioperatoria, y en algunos estudios es tan bajo como 20 %. Creo que ese número está aumentando y considero que debemos asegurarnos de que tanto los urólogos como los oncólogos sean conscientes de que la terapia neoadyuvante mejora la supervivencia y que se puede administrar de manera segura a nuestros pacientes. El otro grupo, por supuesto, creo que es importante tener en cuenta, son aquellos pacientes que no son elegibles para el cisplatino. En el pasado, esos pacientes pasaban directamente a la cistectomía y ahora que tenemos ensayos clínicos para estos pacientes tanto con puntos de control como con terapia combinada, es importante que los urólogos sepan y deriven a esos pacientes a oncología. Por ejemplo, en el Southwest Oncology Group, ahora estamos analizando un ensayo de terapia de punto de control más carboplatino y gemcitabina en aquellos pacientes que no son elegibles para platino. Es un estudio aleatorizado, pero que debe realizarse para ayudar a determinar si la quimioterapia temprana en este grupo de pacientes mejorará la supervivencia.

Creo que también uno de los factores importantes en los Estados Unidos es asegurarse de que a estos pacientes se les realicen pruebas de biomarcadores, particularmente FGF. Como sabemos, alrededor del 10 % de los pacientes expresan FGF, y existen medicamentos que se dirigen a FGF, como erdafitinib, que están aprobados por la FDA para aquellos pacientes con carcinoma urotelial metastásico, tanto en pacientes no elegibles para platino como en aquellos pacientes con quimioterapia previa.

Así que creo que la comunicación es la clave. El enfoque de equipo es la clave para garantizar que nuestros pacientes reciban la mejor atención posible. Ahora bien, uno de los problemas fuera de los Estados Unidos, por supuesto, es el acceso a las drogas y su disponibilidad. No todos estos agentes están aprobados en diferentes regiones geográficas, por lo que animo a los pacientes de esos países a que hablen con sus médicos sobre los ensayos clínicos que pueden beneficiar al paciente en esta situación particular o al menos darles acceso a algunos de los medicamentos más nuevos.

Creo que hemos avanzado mucho en el tratamiento del carcinoma urotelial. Piense en 2013, donde realmente no teníamos agentes aprobados por la FDA en la segunda línea, y luego, alrededor de 2016, 2017, comenzamos a ver aprobaciones de los puntos de control y, más recientemente, enfortumab vedotin, sacituzumab y erdafitinib. Así que tenemos muchos más tratamientos disponibles para nuestros pacientes. Estamos viendo respuestas, y respuestas a largo plazo, con enfortumab vedotin en enfermedades viscerales, y estas son cosas que nunca antes había visto. Entonces, los ensayos clínicos, la comunicación, son claves e importantes para cuidar a nuestros pacientes.

Dra. Parikh:

Sí, ha sido fascinante ver evolucionar el campo en el tratamiento del cáncer de vejiga en los últimos años. Para resumir, como mencionó, un enfoque multidisciplinario es fundamental en el tratamiento de pacientes, tanto con enfermedad localizada como con enfermedad avanzada, y la participación en ensayos clínicos puede ser fundamental para los pacientes, especialmente aquellos fuera de los Estados Unidos.

Dr. Petrylak:

No olvidemos también a los oncólogos radioterápicos, porque están analizando técnicas de preservación de la vejiga con radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia. Hay ensayos clínicos nacionales en curso para hacer estas preguntas sobre cuál es la secuenciación adecuada y cuáles son las funciones de la inmunoterapia en estos pacientes. De nuevo, creo que es importante que tenga un buen equipo de médicos detrás de usted para ayudarlo a cuidarlo.

Dra. Parikh:

Absolutamente. No fue mi intención defraudar a los oncólogos radioterápicos.

Desafortunadamente, ese es todo el tiempo que tenemos hoy, así que quiero agradecer a nuestra audiencia por escuchar y gracias, Dr. Petrylak, por acompañarme y compartir todos sus valiosos conocimientos. Ha sido genial hablar contigo hoy.

Dr. Petrylak:

Gracias, ha sido un placer.

Locutor:

Han estado escuchando CME en ReachMD. Prova Education organiza esta actividad.

Para recibir su crédito CME gratuito o para descargar esta actividad, vaya a ReachMD.com/Prova. Gracias por escuchar.