

# Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de vejiga músculo invasivo

**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  
Agosto 12 de 2022



NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH



# Objetivos de aprendizaje

- Revisar los datos de fase III notificados recientemente de los inhibidores del punto de control inmunitario usados en el tratamiento adyuvante cancer de la vejiga músculo-invasivo.
- Revisar los datos de fase I y II de monoterapia neoadyuvante y quimioterapia más inhibidores del punto de control inmunitario en el cancer de la vejiga músculo-invasivo.
- Destacar los estudios adyuvantes y neoadyuvantes en curso para pacientes con cancer de la vejiga músculo-invasivo.

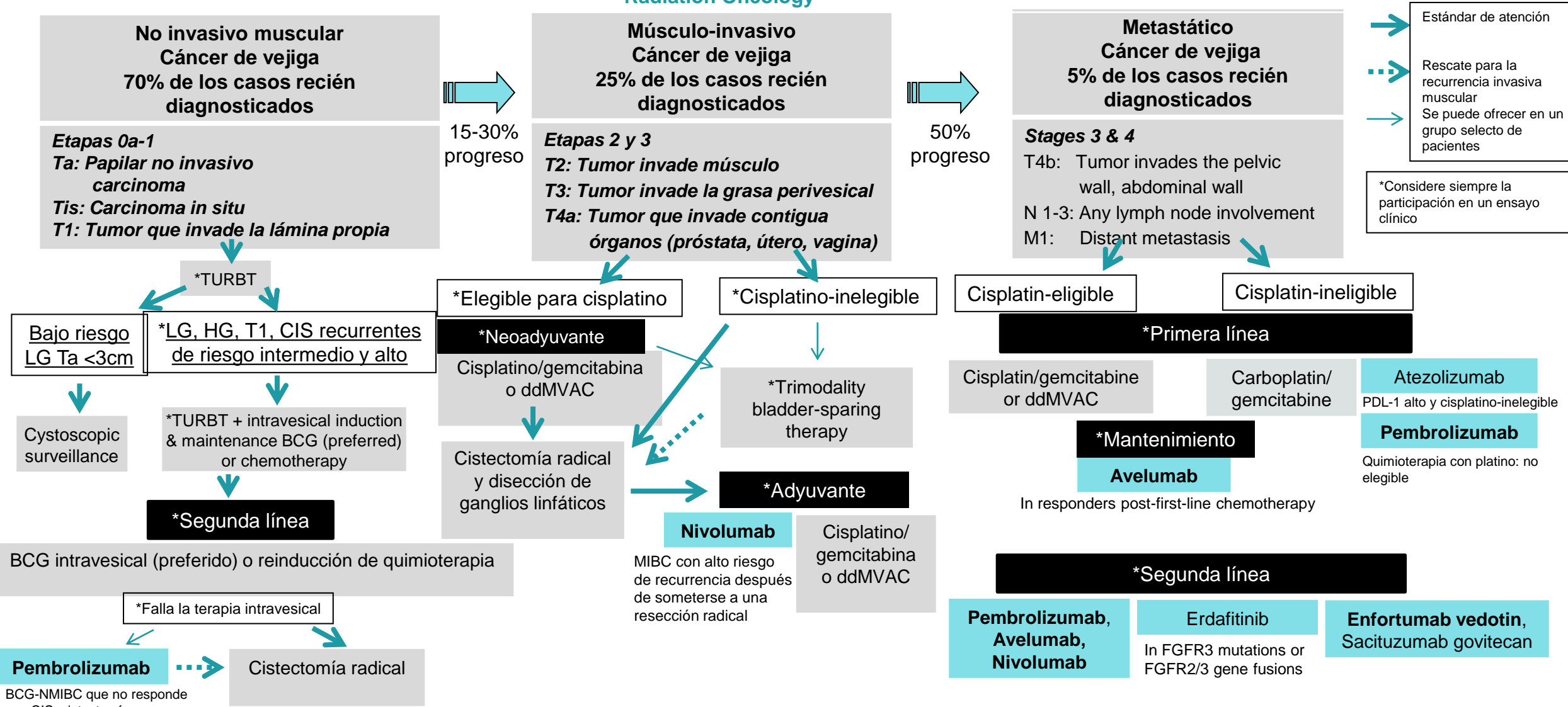
# Bladder Cancer Management by Stage

## Primary Discipline

### Urology

### Urology Medical Oncology Radiation Oncology

### Medical Oncology



# Bladder Cancer Management by Stage

Primary Discipline

Urology

Urology  
Medical Oncology  
Radiation Oncology

Medical Oncology

## No invasivo muscular Cáncer de vejiga

70% de los casos recién diagnosticados

**Etapas 0a-1**

**Ta: Papilar no invasivo carcinoma**

**Tis: Carcinoma in situ**

**T1: Tumor que invade la lámina propia**

## Músculo-invasivo Cáncer de vejiga

25% de los casos recién diagnosticados

**Etapas 2 y 3**

**T2: Tumor invade músculo**

**T3: Tumor invade la grasa perivesical**

**T4a: Tumor que invade contigua órganos (próstata, útero, vagina)**

## Metastático Cáncer de vejiga

5% de los casos recién diagnosticados

**Stages 3 & 4**

**T4b: Tumor invade the pelvic wall, abdominal wall**

**N 1-3: Any lymph node involvement**

**M1: Distant metastasis**

→ Estándar de atención

→ Rescate para la recurrencia invasiva muscular  
→ Se puede ofrecer en un grupo selecto de pacientes

\*Considere siempre la participación en un ensayo clínico

15-30% progreso

50% progreso

\*TURBT

Bajo riesgo  
LG Ta <3cm

\*LG, HG, T1, CIS recurrentes de riesgo intermedio y alto

Cystoscopic surveillance

\*TURBT + intravesical induction & maintenance BCG (preferred) or chemotherapy

**\*Segunda línea**

BCG intravesical (preferido) o reinducción de quimioterapia

\*Falla la terapia intravesical

**Pembrolizumab**

Cistectomía radical

BCG-NMIBC que no responde con CIS, cistectomía no elegible o que rechaza

\*Elegible para cisplatino

\*Cisplatino-inelegible

**\*Neoadyuvante**

Cisplatino/gemcitabina o ddMVAC

Cistectomía radical y disección de ganglios linfáticos

\*Trimodality bladder-sparing therapy

**\*Adyuvante**

**Nivolumab**

MIBC con alto riesgo de recurrencia después de someterse a una resección radical

Cisplatino/gemcitabina o ddMVAC

Cisplatin-eligible

Cisplatin-ineligible

Cisplatin/gemcitabine or ddMVAC

Carboplatin/gemcitabine

**\*Mantenimiento**

**Avelumab**

In responders post-first-line chemotherapy

**Pembrolizumab, Avelumab, Nivolumab**

**Erdafitinib**

In FGFR3 mutations or FGFR2/3 gene fusions

**Atezolizumab**

PDL-1 alto y cisplatino-inelegible

**Pembrolizumab**

Quimioterapia con platino: no elegible

**\*Segunda línea**

**Enfortumab vedotin, Sacituzumab govitecan**





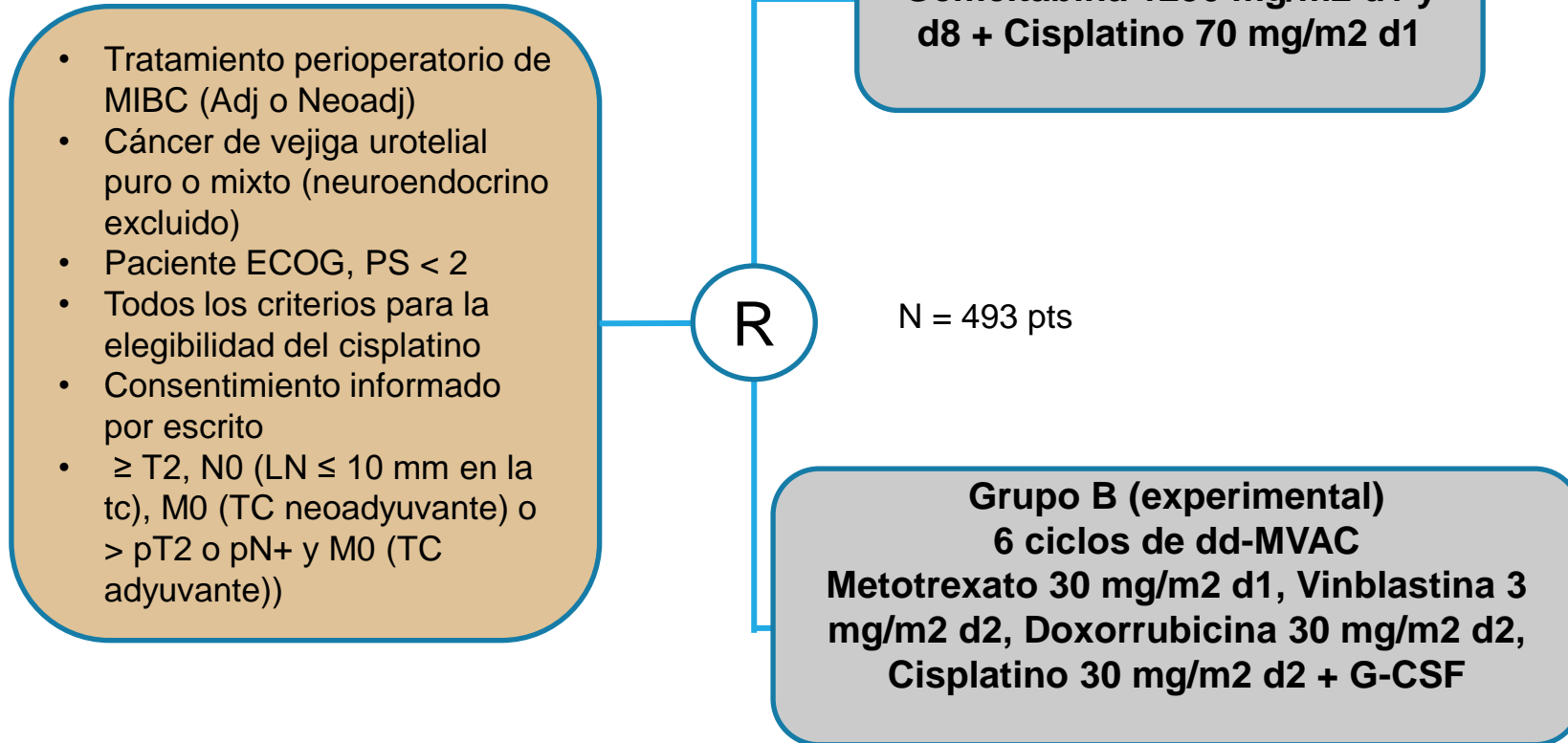
Terapia neoadyuvante para el  
cáncer de vejiga músculo-  
invasivo



@apolo\_andrea

# GETUG/AFU V05 VESPER Fase III Trial del Cáncer Músculo-invasivo de vejiga

**Objetivo primario: supervivencia libre de progresión a los 3 años**



**mediana de seguimiento 40 meses**



# GETUG/AFU V05 VESPER Fase III Trial Cancer del Cancer Músculo-invasivo de vejiga

- Tratamiento perioperatorio de MIBC (Adj o Neoadj)
- Cáncer de vejiga urotelial puro o mixto (neuroendocrino excluido)
- Paciente ECOG, PS < 2
- Todos los criterios para la elegibilidad del cisplatino
- Consentimiento informado por escrito
- ≥ T2, N0 (LN ≤ 10 mm en la tc), M0 (TC neoadyuvante) o > pT2 o pN+ y M0 (TC adyuvante))

R

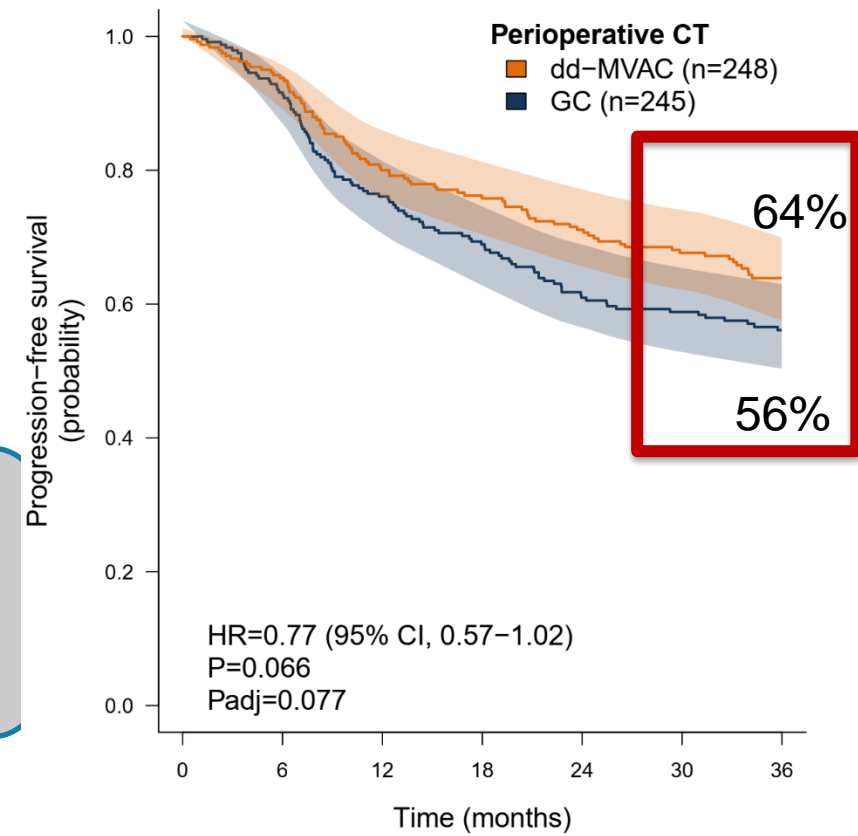
**Grupo A (estándar)**  
4 ciclos de Gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> d1 y d8 + Cisplatino 70 mg/m<sup>2</sup> d1

**Grupo B (experimental)**  
6 ciclos de dd-MVAC  
Metotrexato 30 mg/m<sup>2</sup> d1, Vinblastina 3 mg/m<sup>2</sup> d2, Doxorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup> d2, Cisplatino 30 mg/m<sup>2</sup> d2 + G-CSF

N = 493 pts

**mediana de seguimiento 40 meses**

**Objetivo primario: supervivencia libre de progresión a los 3 años**



Pfister C, et al. Contemp Clin Trials Commun. 2020  
Pfister C, et al. Eur Urol 2021  
Pfister C, et al. ESMO 2021 #Abstract 6520

# GETUG/AFU V05 VESPER Fase III Trial Cancer del Cancer Músculo-invasivo de vejiga

- Tratamiento perioperatorio de MIBC (Adj o Neoadj)
- Cáncer de vejiga urotelial puro o mixto (neuroendocrino excluido)
- Paciente ECOG, PS < 2
- Todos los criterios para la elegibilidad del cisplatino
- Consentimiento informado por escrito
- ≥ T2, N0 (LN ≤ 10 mm en la tc), M0 (TC neoadyuvante) o > pT2 o pN+ y M0 (TC adyuvante))

R

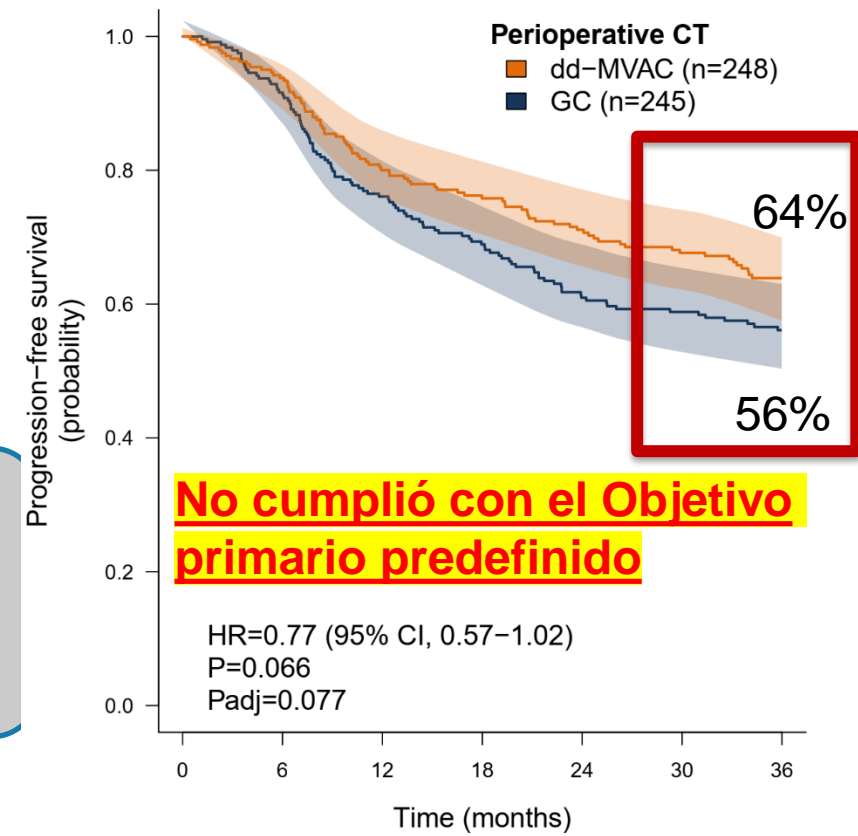
**Grupo A (estándar)**  
4 ciclos de Gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> d1 y d8 + Cisplatino 70 mg/m<sup>2</sup> d1

**Grupo B (experimental)**  
6 ciclos de dd-MVAC  
Metotrexato 30 mg/m<sup>2</sup> d1, Vinblastina 3 mg/m<sup>2</sup> d2, Doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup> d2, Cisplatino 30 mg/m<sup>2</sup> d2 + G-CSF

N = 493 pts

**mediana de seguimiento 40 meses**

**Objetivo primario: supervivencia libre de progresión a los 3 años**



Pfister C, et al. Contemp Clin Trials Commun. 2020  
 Pfister C, et al. Eur Urol 2021  
 Pfister C, et al. ESMO 2021 #Abstract 6520

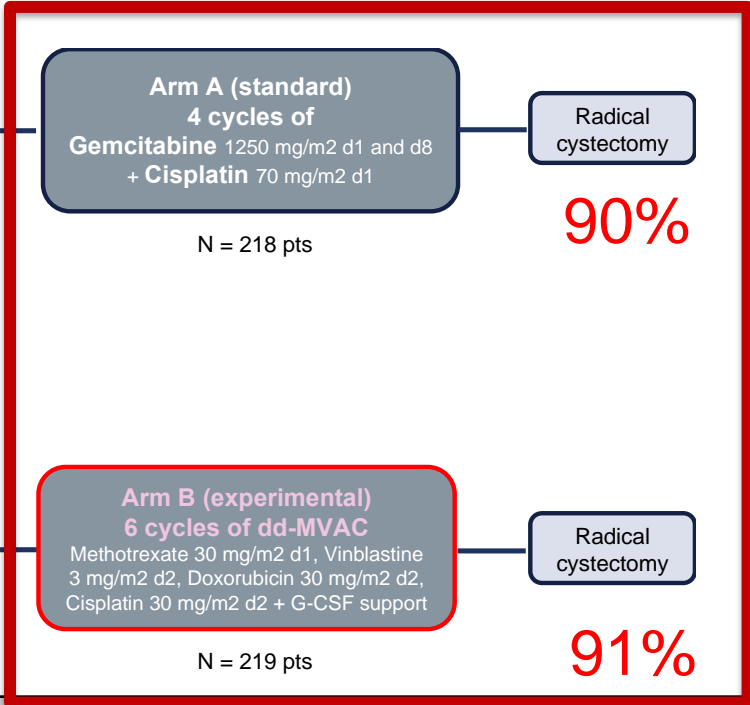


# GETUG/AFU V05 VESPER Fase III Estudio (Subgrupo neoadyuvante)

## ACTIVITY

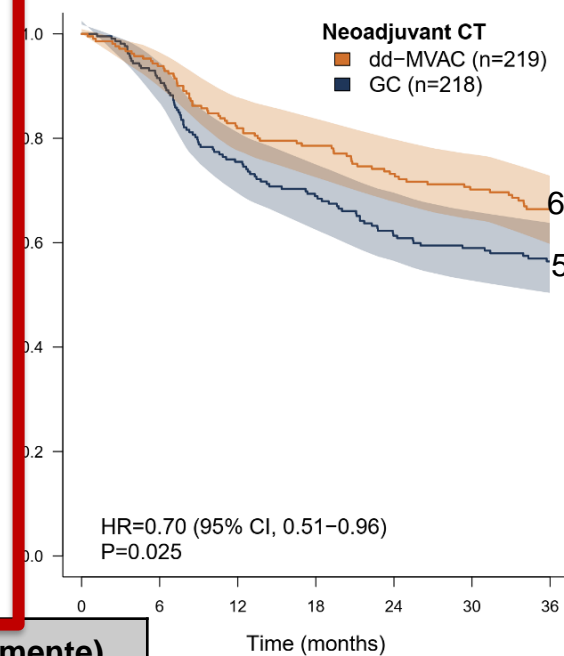
- **Neoadjuvant**
- Pure or mixed urothelial bladder cancer (neuroendocrine excluded)
- ECOG patient, PS < 2
- All criteria for cisplatin eligibility
- Written informed consent
- ≥ T2, N0 (LN ≤ 10 mm on CT scan), M0 (Neoadjuvant CT) or > pT2 or pN+ and M0 (Adjuvant CT)

R  
N = 437 pts

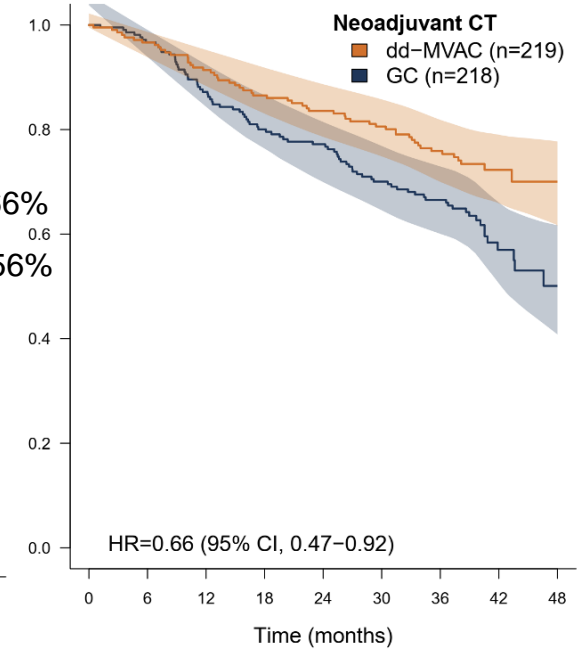


• **Primary endpoint: PFS at 3 years**

Respuesta patológica (quimo neoadyuvante + cistectomía realizada solamente)		
	GC	dd-MVAC
ypT0 N0	71 (36%)	84 (42%)
ypTis, Ta or T1 and ypN0	27 (14%)	42 (21%)
ypT2 N0	26 (13%)	28 (14%)
≥ ypT3 or ypN+	73 (37%)	43 (22%)



Sobrevivencia libre de progresión



Supervivencia global



# GETUG/AFU V05 VESPER Fase III Estudio (Subgrupo neoadyuvante)

## ACTIVITY

- **Neoadjuvant**
- Pure or mixed urothelial bladder cancer (neuroendocrine excluded)
- ECOG patient, PS < 2
- All criteria for cisplatin eligibility
- Written informed consent
- ≥ T2, N0 (LN ≤ 10 mm on CT scan), M0 (Neoadjuvant CT) or > pT2 or pN+ and M0 (Adjuvant CT)

R  
N = 437 pts

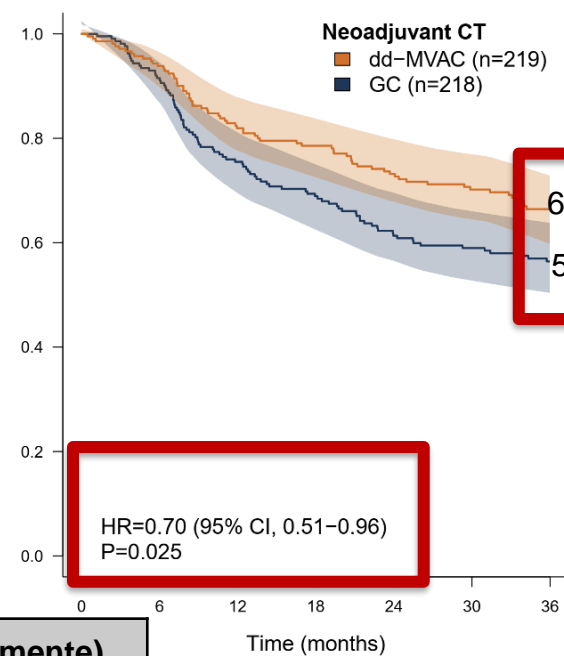
**Arm A (standard)**  
4 cycles of  
**Gemcitabine 1250 mg/m2 d1 and d8 + Cisplatin 70 mg/m2 d1**  
N = 218 pts

Radical cystectomy  
**90%**

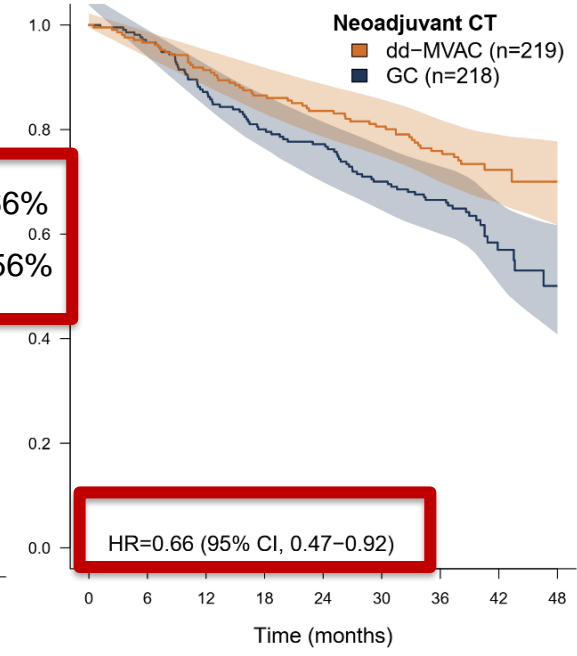
**Arm B (experimental)**  
6 cycles of **dd-MVAC**  
Methotrexate 30 mg/m2 d1, Vinblastine 3 mg/m2 d2, Doxorubicin 30 mg/m2 d2, Cisplatin 30 mg/m2 d2 + G-CSF support  
N = 219 pts

Radical cystectomy  
**91%**

• **Primary endpoint: PFS at 3 years**



**Sobrevivencia libre de progresión**



**Supervivencia global**

Respuesta patológica (quimo neoadyuvante + cistectomía realizada solamente)		
	GC	dd-MVAC
ypT0 N0	71 (36%)	84 (42%)
ypTis, Ta or T1 and ypN0	27 (14%)	42 (21%)
ypT2 N0	26 (13%)	28 (14%)
≥ ypT3 or ypN+	73 (37%)	43 (22%)

# GETUG/AFU V05 VESPER Fase III Estudio (Subgrupo neoadyuvante)

## ACTIVITY

- **Neoadyuvante**
- Pure or mixed urothelial bladder cancer (neuroendocrine excluded)
- ECOG patient, PS < 2
- All criteria for cisplatin eligibility
- Written informed consent
- ≥ T2, N0 (LN ≤ 10 mm on CT scan), M0 (Neoadyuvante CT) or > pT2 or pN+ and M0 (Adyuvante CT)

R  
N = 437 pts

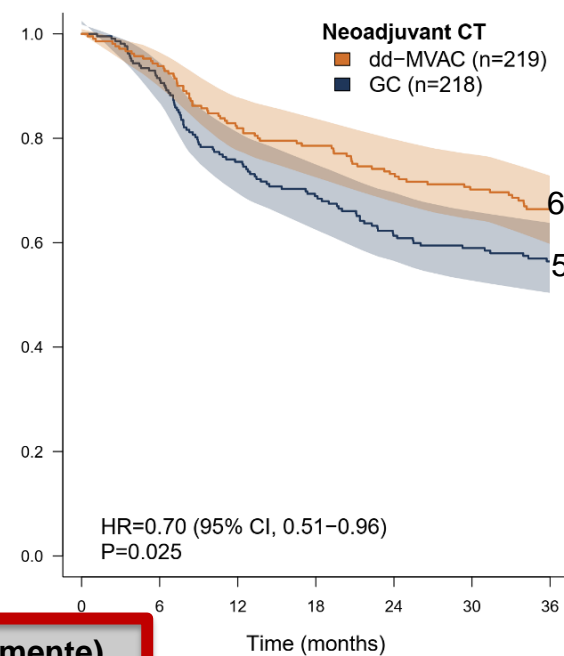
**Arm A (standard)**  
4 cycles of  
**Gemcitabine** 1250 mg/m<sup>2</sup> d1 and d8  
+ **Cisplatin** 70 mg/m<sup>2</sup> d1  
N = 218 pts

Radical cystectomy  
**90%**

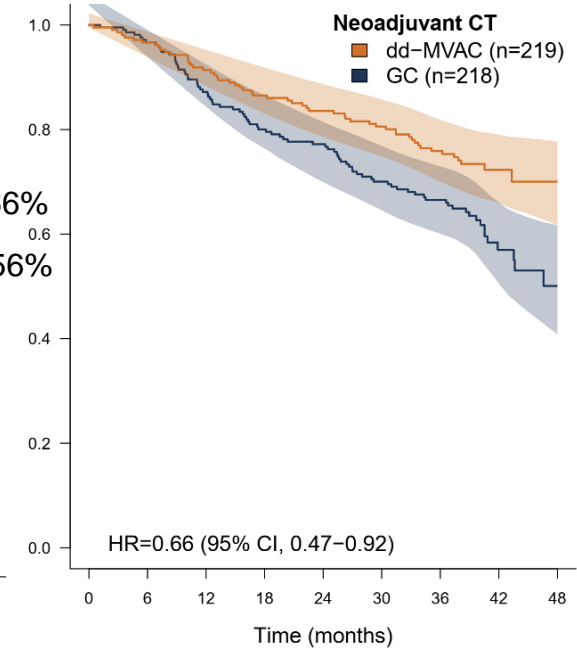
**Arm B (experimental)**  
6 cycles of **dd-MVAC**  
Methotrexate 30 mg/m<sup>2</sup> d1, Vinblastine 3 mg/m<sup>2</sup> d2, Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> d2, Cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> d2 + G-CSF support  
N = 219 pts

Radical cystectomy  
**91%**

• **Primary endpoint: PFS at 3 years**



Sobrevivencia libre de progresión



Supervivencia global

Respuesta patológica (quimo neoadyuvante + cistectomía realizada solamente)		
	GC	dd-MVAC
<b>ypT0 N0</b>	<b>71 (36%)</b>	<b>84 (42%)</b>
ypTis, Ta or T1 and ypN0	27 (14%)	42 (21%)
ypT2 N0	26 (13%)	28 (14%)
<b>≥ ypT3 or ypN+</b>	<b>73 (37%)</b>	<b>43 (22%)</b>

# Estudios clínicos en curso que investigan el tratamiento neoadyuvante de inhibidores del punto de control inmunitario en pacientes con Cáncer Músculo-invasivo de vejiga

Category	Treatment Regimen	Phase	Cycles	Study ID
<b>SINGLE AGENT</b>	<b>Cisplatin-eligible</b> Atezolizumab	Phase II	3 cycles	NCT03577132
	<b>Cisplatin-ineligible</b> Pembrolizumab + cystectomy vs cystectomy (KN-905)	Phase III	3 cycles	NCT03924895
	Atezolizumab	Phase II	4-5 cycles	NCT02451423
	Pembrolizumab (PANDORE)	Phase II	3 cycles	NCT03212651
	Avelumab (BL-AIR)	Phase I/II	3 cycles	NCT03498196
<b>COMBINED IMMUNO</b>	<b>Cisplatin-eligible</b> Durvalumab + tremelimumab vs chemo (DUTRENEO)	Phase II	3 cycles	NCT03472274
	Pembrolizumab + epacadostat (PECULIAR)	Phase II	3 cycles	NCT03832673
	<b>Cisplatin-ineligible</b> Nivolumab + urelumab vs nivolumab	Phase II	2 cycles	NCT02845323
	Nivolumab + ipilimumab	Phase II	5 cycles	NCT03520491
	Durvalumab + tremelimumab	Phase I	2 cycles	NCT02812420
	Durvalumab + tremelimumab (NITIMIB)	Phase II	4 cycles	NCT03234153
	Durvalumab + olaparib (NEODURVARIB)	Phase II	2 cycles	NCT03534492
<b>COMBINED CHEMO-IMMUNO</b>	<b>Cisplatin-eligible</b> Chemotherapy vs chemo + nivolumab ± BMS-986205	Phase III	4 cycles	NCT03661320
	Gemcitabine/cisplatin ± pembrolizumab (KN-866)	Phase III	4 cycles	NCT03924856
	Gemcitabine/cisplatin ± durvalumab (NIAGARA)	Phase III	4 cycles	NCT03732677
	Gemcitabine/cisplatin + atezolizumab	Phase I/II	4 cycles	NCT02989584
	Gemcitabine/cisplatin + pembrolizumab	Phase I/II	4 cycles	NCT02365766
	Gemcitabine/cisplatin + pembrolizumab	Phase II	4 cycles	NCT02690558
	Gemcitabine/cisplatin + durvalumab	Phase II	4 cycles	NCT03406650
	ddMVAC + durvalumab ± tremelimumab (NEMIO)	Phase I/II	2 cycles	NCT03549715
	Gemcitabine/cisplatin + nivolumab	Phase II	8 cycles	NCT03558087
	Chemotherapy + avelumab (AURA)	Phase II	4 cycles	NCT03674424
	<b>Cisplatin-ineligible</b> NKTR-214 ± nivolumab	Phase III	N/A	NCT04209114
	Gemcitabine + pembrolizumab	Phase I/II	4 cycles	NCT02365766
	TAR200 + nivolumab	Phase I	4 cycles	NCT03518320





# Estudios de monoterapia fase II de neoadyuvante

## Atezolizumab (ABACUS)

- Phase II
- 2 ciclos q3 weeks
- cisplatino no eligible (o rechazan)
- T2-4aN0M0
- Con tumor residuo despues de la reseccion transuretralde tumor

Objetivo primario: Co-primario:  
pCR>20% & cuenta de CD8



## Atezolizumab (ABACUS)

- N=68 evaluable
  - 12% tuvieron BCG
  - 76% fumadores/antes
  - 71% T2

## Atezolizumab (ABACUS)

- pCR = 29%
  - PD-L1+ pCR 40%
  - T2 pCR 35% (T3 15%)
- PD-L1+ increased 35%→73% post- treatment
- CD8 expression increased post-treatment (500→952 cells/mm<sup>2</sup>)

Szabado, B *European Urology*, 2022: 82(2)

Powles *Nat Med*. 2019 Nov 4,

## Pembrolizumab (PURE-01)

- Phase II
- 3 cycles q3weeks
- Cisplatino-eligible pts: DD-MVAC x 3)
- Cisplatino-eligible 92%
- T2-3N0-1
- Con tumor residuo despues de la reseccion transuretralde tumor

Objetivo primario :

- pCR



## Pembrolizumab (PURE-01)

- N=55 evaluable

## Pembrolizumab (PURE-01)

- pCR pT0 = 42%
  - <pT2 = 54%
  - PD-L1+ pCR 54%
  - PD-L1- pCR 13%





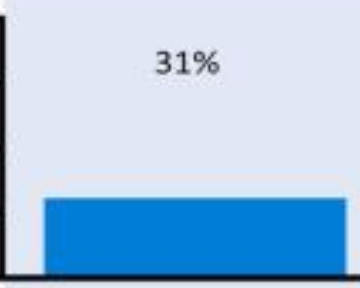
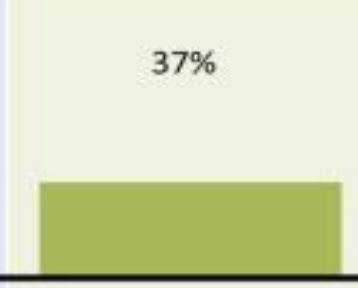
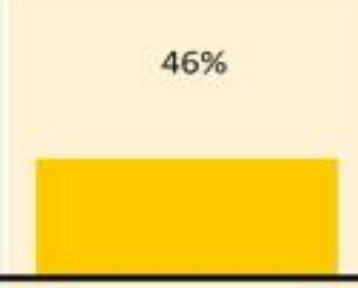





# Ipilimumab + nivolumab preoperatorio en cáncer urotelial locorregionalmente avanzado: el ensayo NABUCCO

- Estudio neoadyuvante de viabilidad de un solo Grupo de nivolumab más ipilimumab en estadio 3 MIBC
- N = 24 (n = 23 cirugía completada dentro de las 12 semanas)
- El Objetivo primario fue la viabilidad de someterse a una cirugía dentro de las 12 semanas
- Grado  $\geq 3$  eventos-adversos relacionados con el sistema inmunitario pasaron en 55% de los pacientes y en el 41% de los pacientes cuando se excluyen anomalías de laboratorio clínicamente insignificantes
- **Respuesta completa patológica 11/24 = 46%** y disminución  $< pT1 = 58\%$  de los pacientes

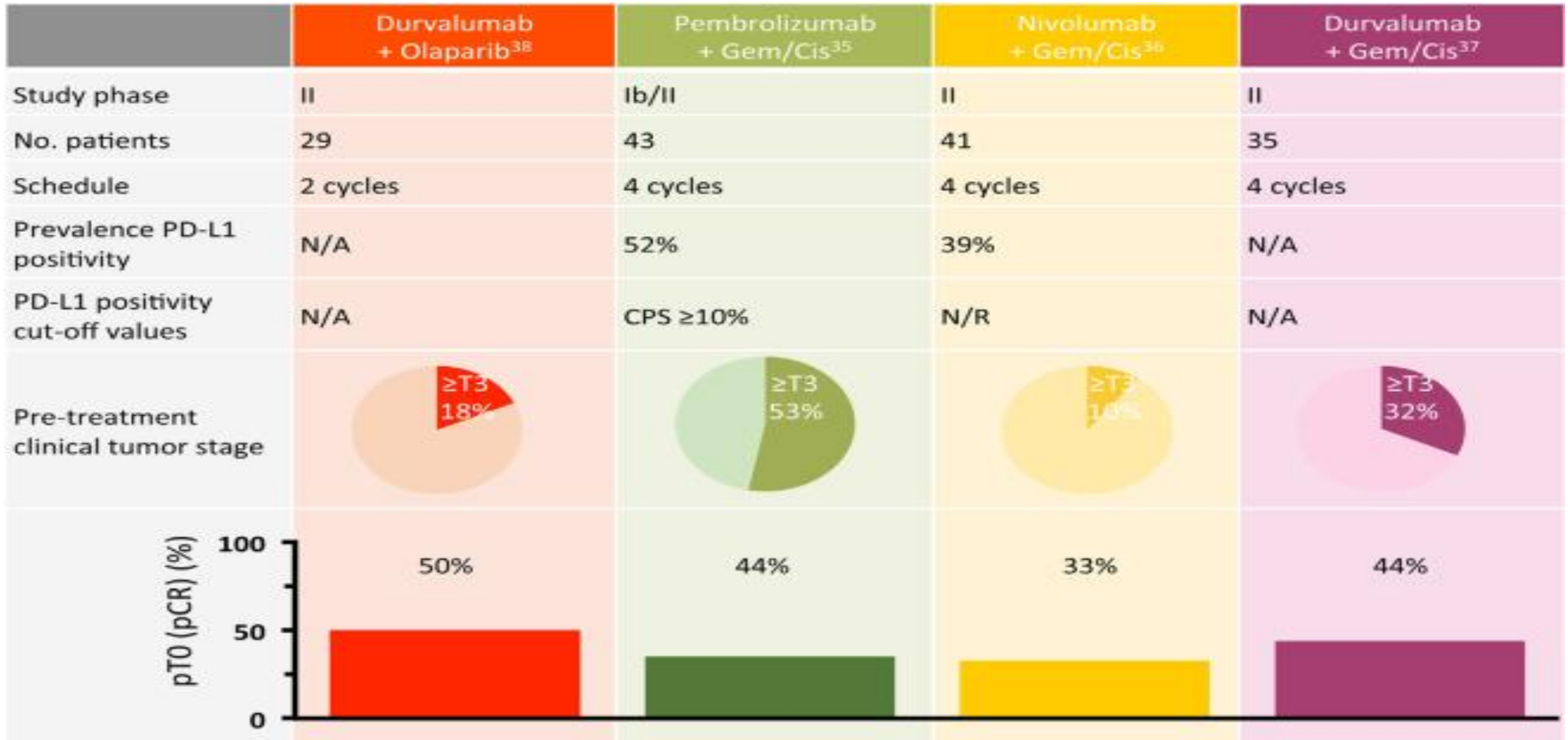
# Eficacia antitumoral del inhibidores neoadyuvante del punto de control inmunitario como monoterapia en MIBC

	Atezolizumab <sup>16</sup>	Pembrolizumab <sup>15,26</sup>	Nivolumab + Ipilimumab <sup>33,34</sup>	Durvalumab + Tremelimumab <sup>31,32</sup>
Study phase	II	II	Ib	I/II
No. patients	95	114	24	28
Cisplatin eligibility	No	Yes	No	No
Schedule	2 cycles	3 cycles	3 cycles	2 cycles
Prevalence PD-L1 positivity	41%	59%	63%	N/A
PD-L1 positivity cut-off values	IC ≥5%	CPS ≥10%	CPS ≥10%	IC or TC ≥ 5%
Pre-treatment clinical tumor stage				
pT0 (pCR) (%)				

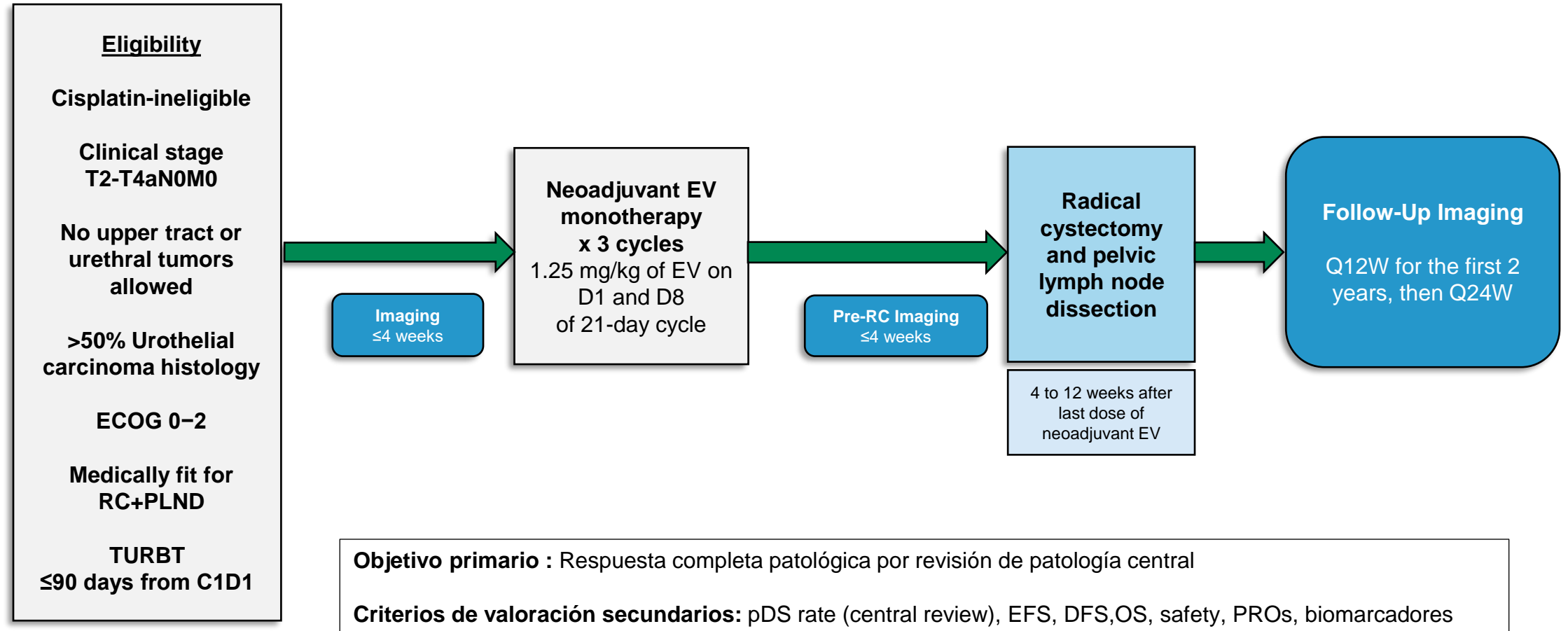
European Urology Oncology 2020 3728-738; Powlles Thomas et al. Nature Medicine 2019, Necchi Andrea et al. J Clin Oncol 2018 Gao J et al Nature 2020



# Eficacia antitumoral del inhibidores neoadyuvante del punto de control inmunitario como terapia combinada en MIBC



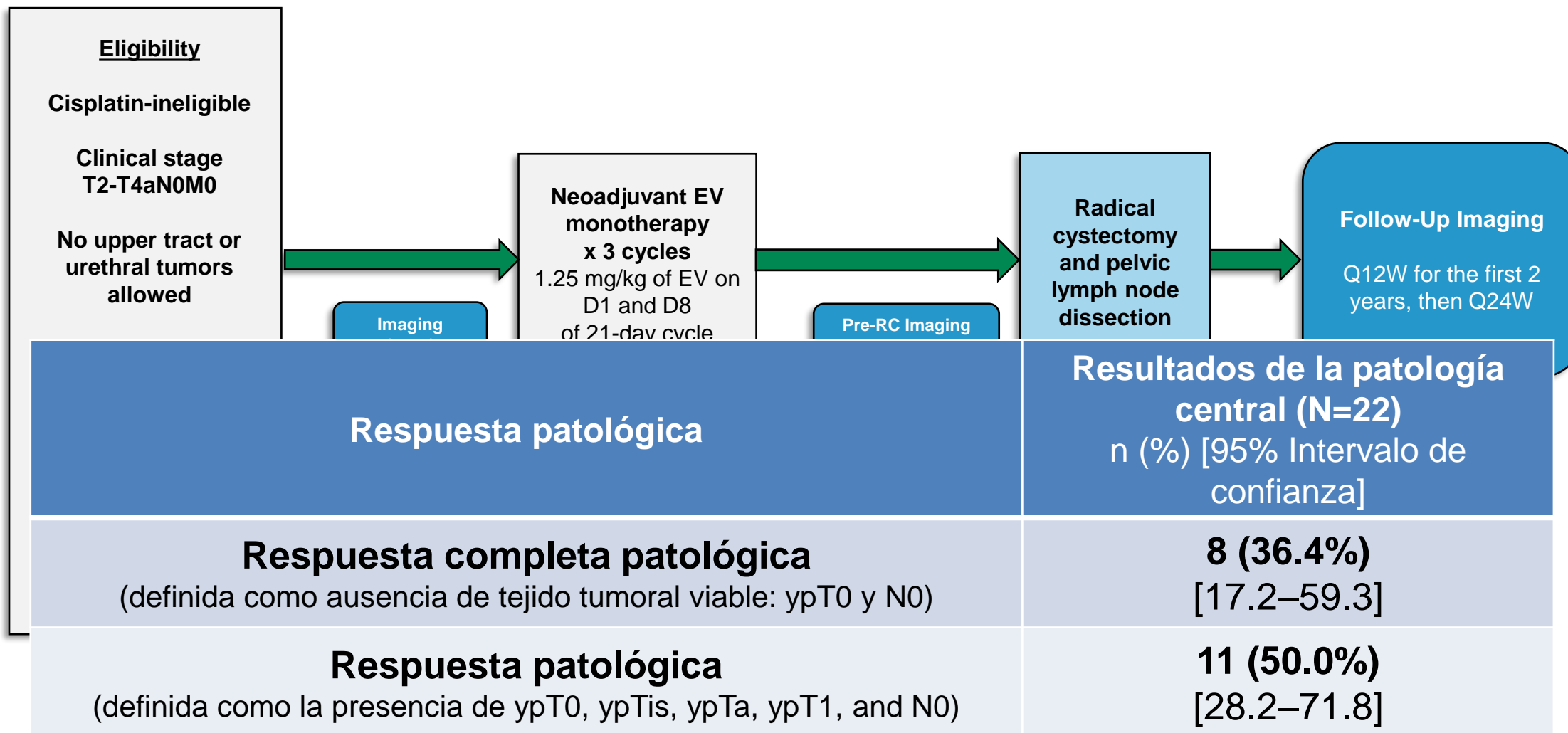
# EV-103 Estudio de cohorte H de enfortumab vedotina (anticuerpo conjugado) neoadyuvante



supervivencia libre de progresión: Supervivencia libre de enfermedad; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EFS: Supervivencia sin eventos; EV: Enfortumab vedotin; OS: Supervivencia global; pCR: patológica de respuesta completa; pDS: respuesta patológica; RC+PLND: cistectomía radical + disección de ganglios linfáticos pélvicos; PROs: Resultados informados por el paciente; TURBT: resección transuretral del tumor de vejiga



# EV-103 Estudio de cohorte H de enfortumab vedotina (conjugado anticuerpo-fármaco) neoadyuvante







Terapia adyuvante para el  
cáncer de vejiga músculo-  
invasivo



@apolo\_andrea

# Estudios de quimioterapia adyuvante en carcinoma urotelial músculo-invasivo

Estudio	Población	Etapas	N	Quimioterapia	Control	Seguimiento	Outcomes
Stadler et al. (2011)	MIBC, cistectomía radical	p53+ pT1-2 N0	114	MVAC	Observación	5.4 años	Tasa de recurrencia a 5 años 20% (ambos Grupos); p = 0,62, HR 0,78, SG a 5 años 85% (ambos Grupos)
Cognetti et al. (2012)	MIBC, cistectomía radical	pT2G3 N0-2; pT3-4 N0-2; or pN1-2	194	Gem/cis	Observación	35 Meses	DFS 42.3% vs. 37.2%; p = 0,70, HR 1,08 SG a 5 años 48,5% (ambos Grupos); p = 0,24, HR 1,29
Sternberg et al. (2015)	MIBC, cistectomía radical	pT3-4, pN+	284	Gem/cis, MVAC or dd-MVAC	Observación	7 años	supervivencia libre de progresión 31,8% vs. 47,6%; p = < 0,0001, HR 0,54 Mediana de SG 6.7 vs. 4.6 años, OS de 5 años 53.6% vs. 47.7%; p = 0,13, HR 0,78
POUT	carcinoma urotelial del tracto superior después de nefroureterectomía	pT2-T4, pN1-3	261	Gem/cis or Gem/carbo	Observación	48.1 Meses	Reducción no estadísticamente significativa del 28% en el riesgo relativo de muerte (HR 0,72; IC del 95%: 0,47-1,08; p = 0,11; HR ajustado 0,79; IC del 95%: 0,52-1,19; p = 0,26).

# Estudios de quimioterapia adyuvante en carcinoma urotelial músculo-invasivo

Estudio	Población	Etapa	N	Quimioterapia	Control	Seguimiento	Resultados
Stadler et al. (2011)	MIBC, cistectomía radical	p53+ pT1-2 N0	114	MVAC			<b>NO SE ACUMULÓ COMPLETAMENTE (PLANIFICADO 190 ACUMULADOS 114)</b>
Cognetti et al. (2012)	MIBC, cistectomía radical	pT2G3 N0-2; pT3-4 N0-2; or pN1-2	194	Gem/cis		DES 42.3% vs. 37.2%; p = 0.70 HR 1.08	<b>NO SE ACUMULÓ COMPLETAMENTE (PLANIFICADO 610 ACUMULADOS 194)</b>
Sternberg et al. (2015)	MIBC, cistectomía radical	pT3-4, pN+	284	Gem/cis, MVAC or dd-MVAC		SLP 31.8% vs. 47.6%; p = < 0.0001 HR 0.54	<b>NO SE ACUMULÓ COMPLETAMENTE (PLANIFICADO 660 ACUMULADOS 284)</b>
POUT	carcinoma urotelial del tracto superior después de nefroureterectomía	pT2-T4, pN1-3	261	Gem/cis or Gem/carbo		Reducción no estadísticamente significativa del	<b>NO SE ACUMULÓ COMPLETAMENTE (PLANIFICADO 345 ACUMULADOS 261)</b>

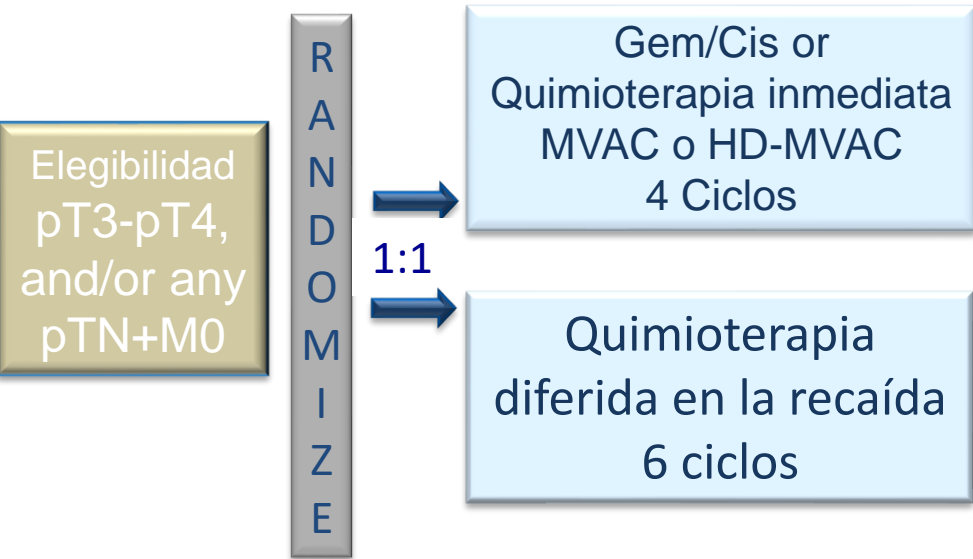
# Estudios de quimioterapia adyuvante en carcinoma urotelial músculo-invasivo

Estudio	Población	Etapas	N	Quimioterapia	Control	Seguimiento	Outcomes
Stadler et al. (2011)	MIBC, cistectomía radical	p53+ pT1-2 N0	114	MVAC	Observación	5.4 años	Tasa de recurrencia a 5 años 20% (ambos grupos); OS a 5 años 85% <b>NEGATIVO</b>
Cognetti et al. (2012)	MIBC, cistectomía radical	pT2G3 N0-2; pT3-4 N0-2; or pN1-2	194	Gem/cis	Observación	35 Meses	DFS a 3 años 20% (ambos grupos); HR 1,08 (ambos grupos); p = 0,24, HR 1,29 <b>NEGATIVO</b>
Sternberg et al. (2015)	MIBC, cistectomía radical	pT3-4, pN+	284	Gem/cis, MVAC or dd-MVAC	Observación	7 años	DFS a 5 años 11% (ambos grupos); OS de 5 años 58% (ambos grupos); HR 0,54 (ambos grupos); p = 0,008 <b>POSITIVO DFS NEGATIVO OS</b>
POUT	carcinoma urotelial del tracto superior después de nefroureterectomía	pT2-T4, pN1-3	261	Gem/cis or Gem/carbo	Observación	48.1 Meses	Recurrencia a 5 años 14% (ambos grupos); HR 0,72; IC del estado 0,79; OS a 5 años 58% (ambos grupos); HR 0,72; IC del estado 0,79; p = 0,001 <b>POSITIVO DFS NEGATIVO OS</b>

# EORTC 30994: Intergroup fase 3 Estudio

Mejora en supervivencia  
libre de progresión  
(ITT)

Overall Survival  
(ITT)



Objetivo primario: supervivencia global

Criterio de valoración secundario: supervivencia libre de progresión

Tamaño de la muestra modificado en 2005: N=660

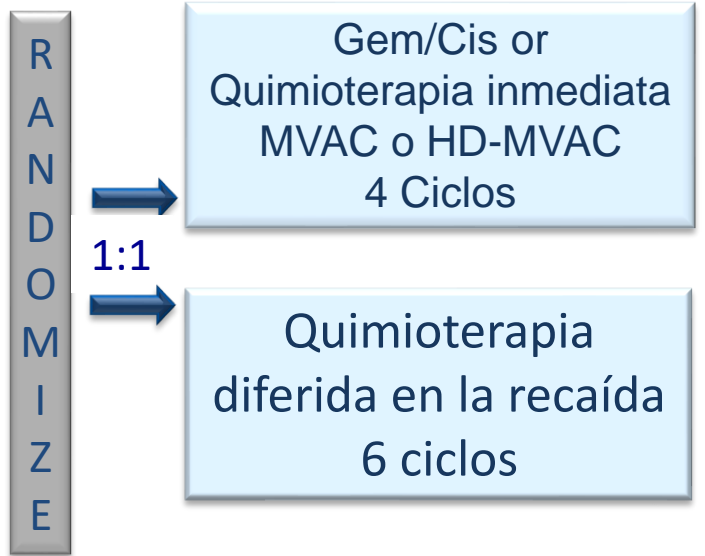
284 Inscrito

Sternberg C. *Lancet Oncol* 2015 Jan;16(1):76-86.



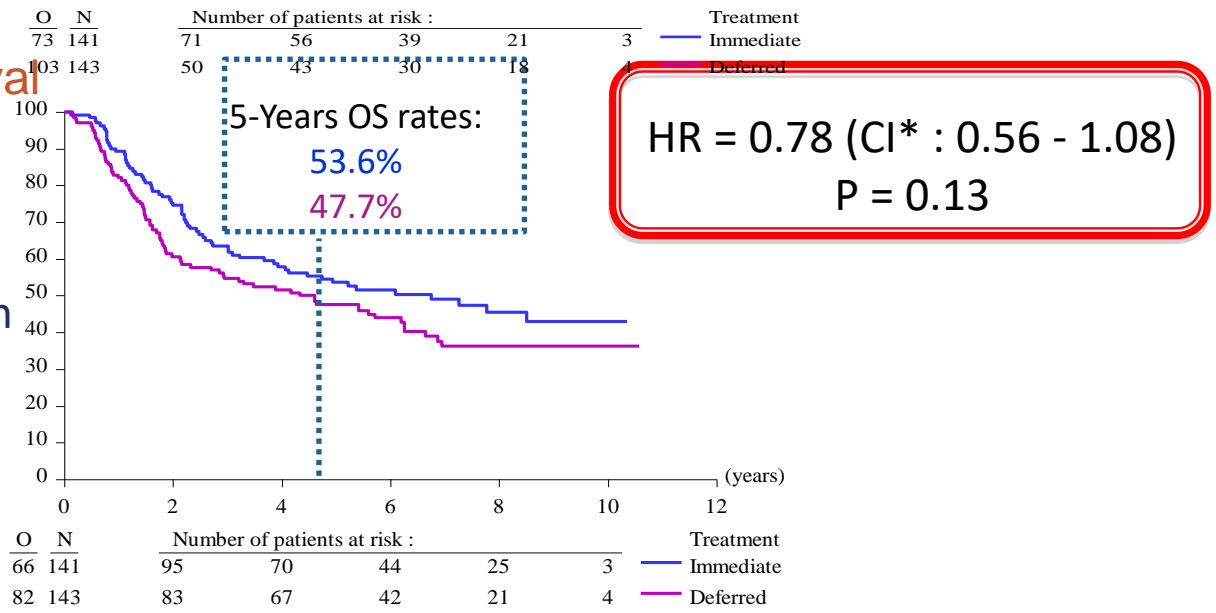
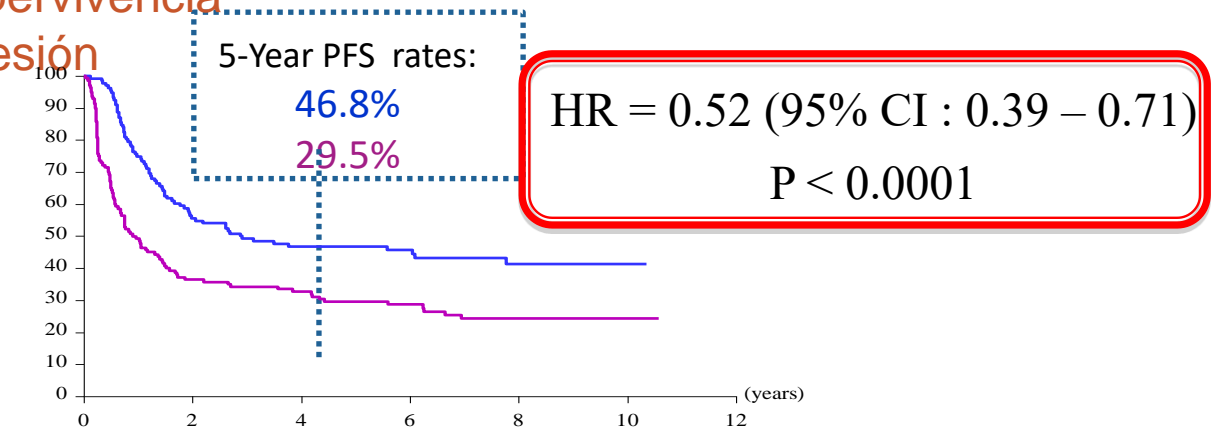
# EORTC 30994: Intergroup Phase 3 Estudio

Elegibilidad pT3-pT4, and/or any pTN+M0



Mejora en supervivencia libre de progresión (ITT)

Overall Survival (ITT)

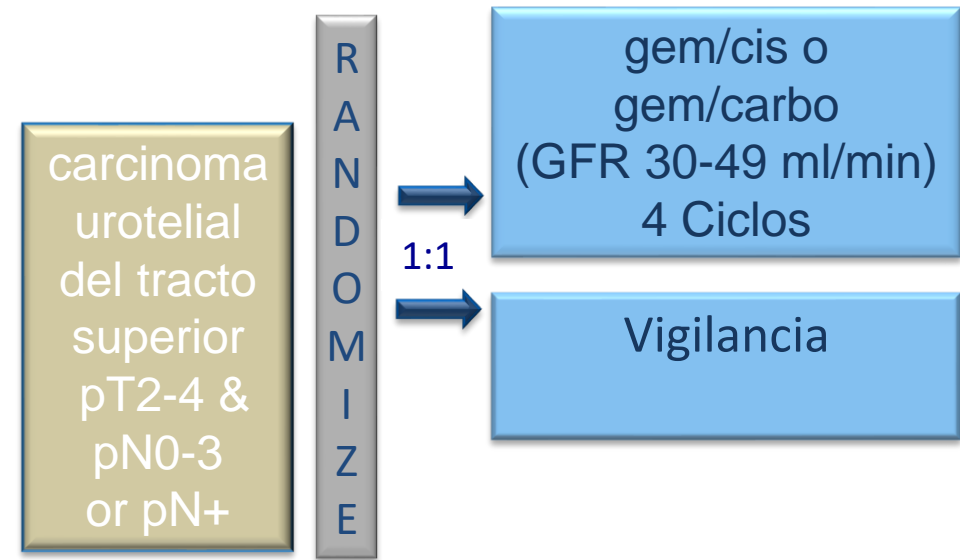


Objetivo primario: supervivencia global  
 Criterio de valoración secundario: supervivencia libre de progresión

Tamaño de la muestra modificado en 2005: N=660  
 284 Inscrito

Sternberg C. *Lancet Oncol* 2015 Jan;16(1):76-86.

# POUT: Ensayo aleatorizado de fase III de quimioterapia adyuvante versus vigilancia en el cáncer urotelial del tracto superior



Objetivo primario: supervivencia libre de enfermedad

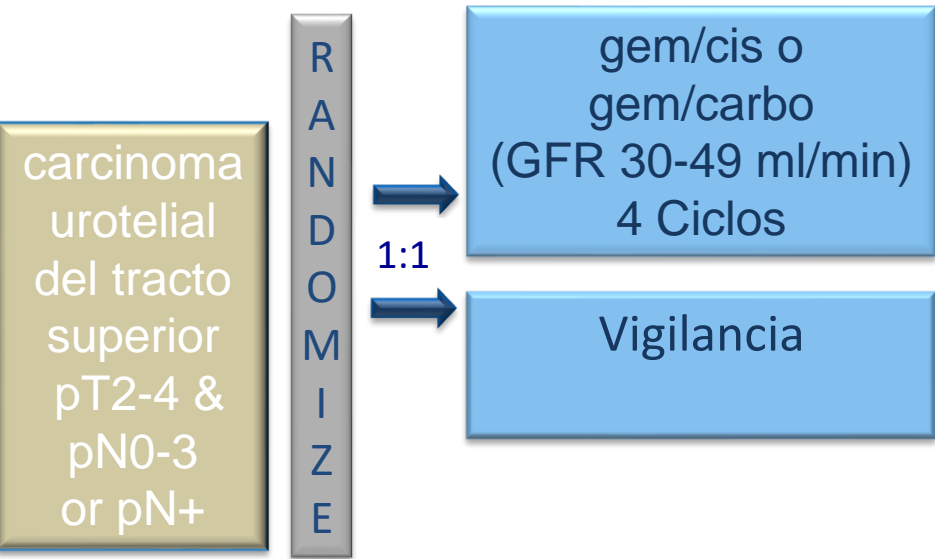
Criterio de valoración secundario: supervivencia libre de metástasis

Supervivencia global, toxicidad aguda/tardía, Calidad de vida

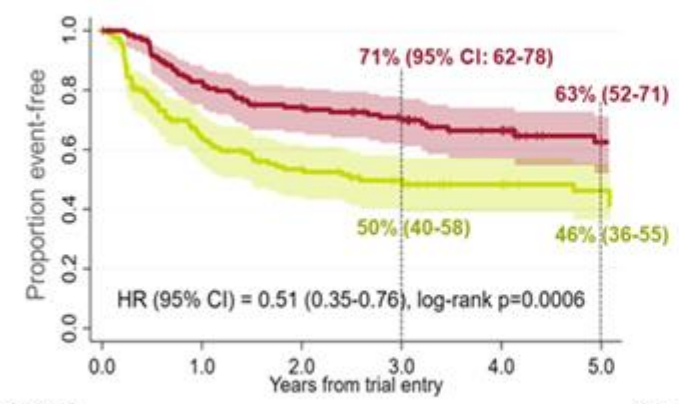
**INSCRIPCIÓN PLANIFICADA 345**  
**ACUMULADO 261**

Birtle, A. *Lancet* 2020 Apr 18;395(10232):1268-1277.

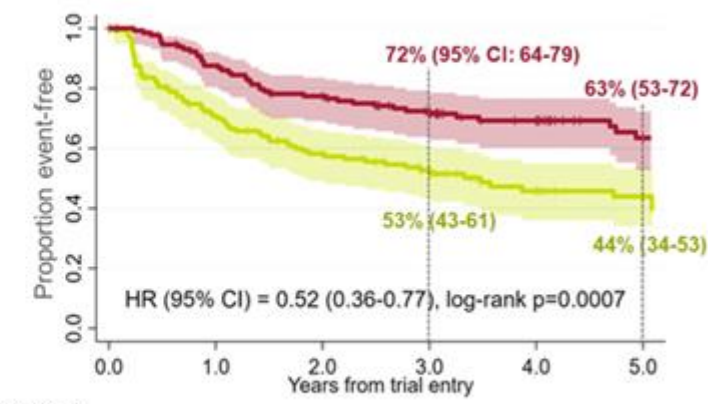
# POUT: Ensayo aleatorizado de fase III de quimioterapia adyuvante versus vigilancia en el cáncer urotelial del tracto superior



Disease-free survival



Metastasis-free survival



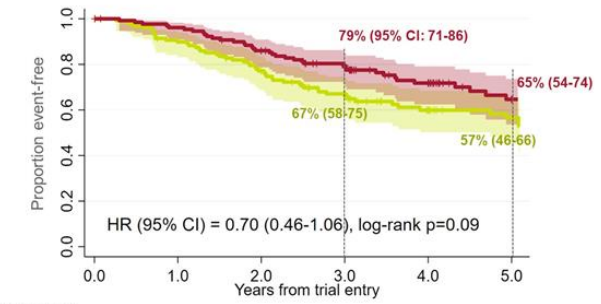
N at risk (events)

Surveillance	129	(45)	75	(12)	58	(4)	43	(1)	29	(1)	17
Chemotherapy	131	(22)	106	(11)	92	(4)	76	(4)	54	(2)	22

N at risk (events)

Surveillance	129	(37)	86	(15)	67	(6)	49	(5)	31	(1)	18
Chemotherapy	131	(16)	112	(13)	97	(6)	80	(3)	58	(3)	24

Overall Survival



N at risk (events)

Surveillance	129	(13)	114	(16)	95	(12)	68	(6)	46	(2)	26
Chemotherapy	131	(5)	124	(13)	108	(8)	89	(7)	62	(4)	24

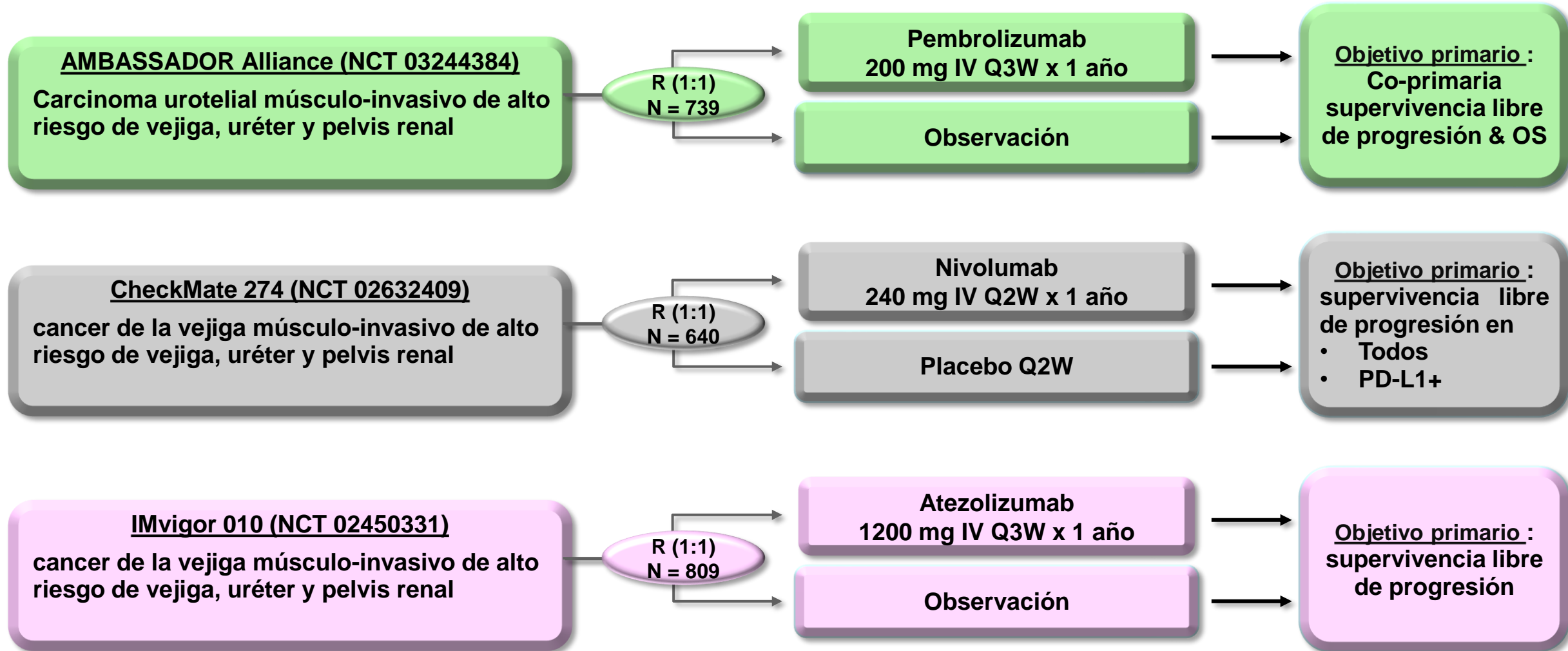
— Surveillance 95% CI — Chemotherapy 95% CI

Objetivo primario: supervivencia libre de enfermedad  
 Criterio de valoración secundario: supervivencia libre de metástasis  
 Supervivencia global, toxicidad aguda/tardía, Calidad de vida

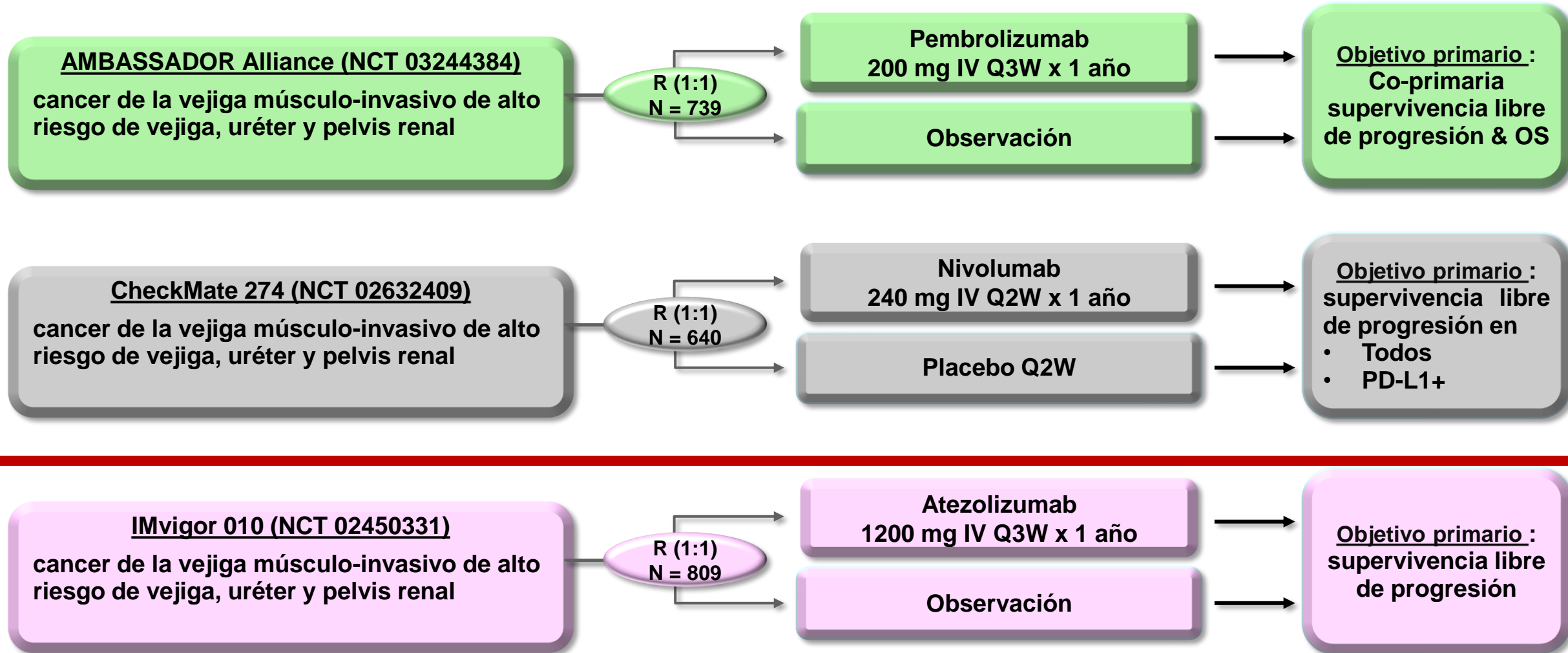
**INSCRIPCIÓN PLANIFICADA 345**  
**ACUMULADO 261**

Birtle, A. *Lancet* 2020 Apr 18;395(10232):1268-1277.

# Ensayos adyuvantes de inhibidores de puntos de control de fase III en cáncer de vejiga invasivo muscular



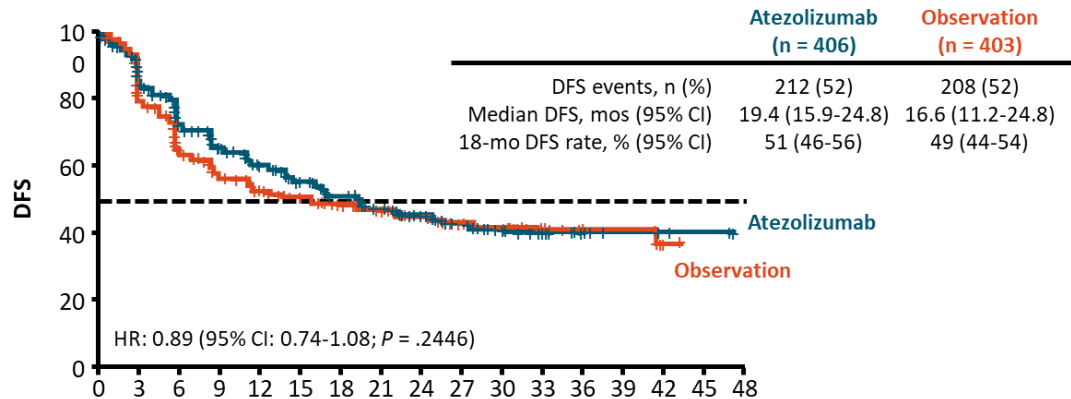
# Ensayos adyuvantes de inhibidores de puntos de control de fase III en cáncer de vejiga invasivo muscular





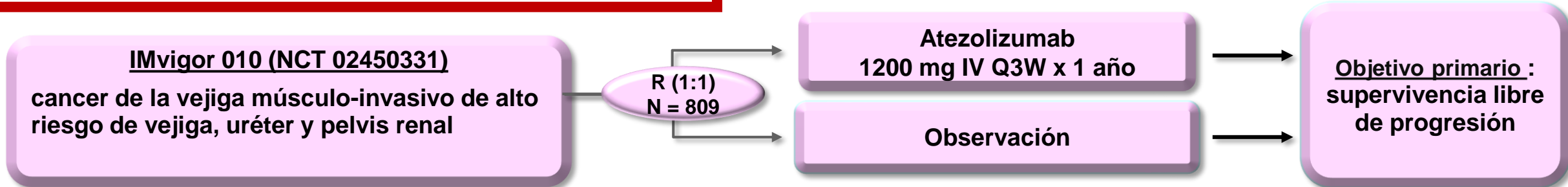
# Ensayos adyuvantes de inhibidores de puntos de control de fase III en cáncer de vejiga invasivo muscular

DFS with Adjuvant Atezolizumab vs Observation in High-Risk MIUC (ITT; Primary Endpoint)

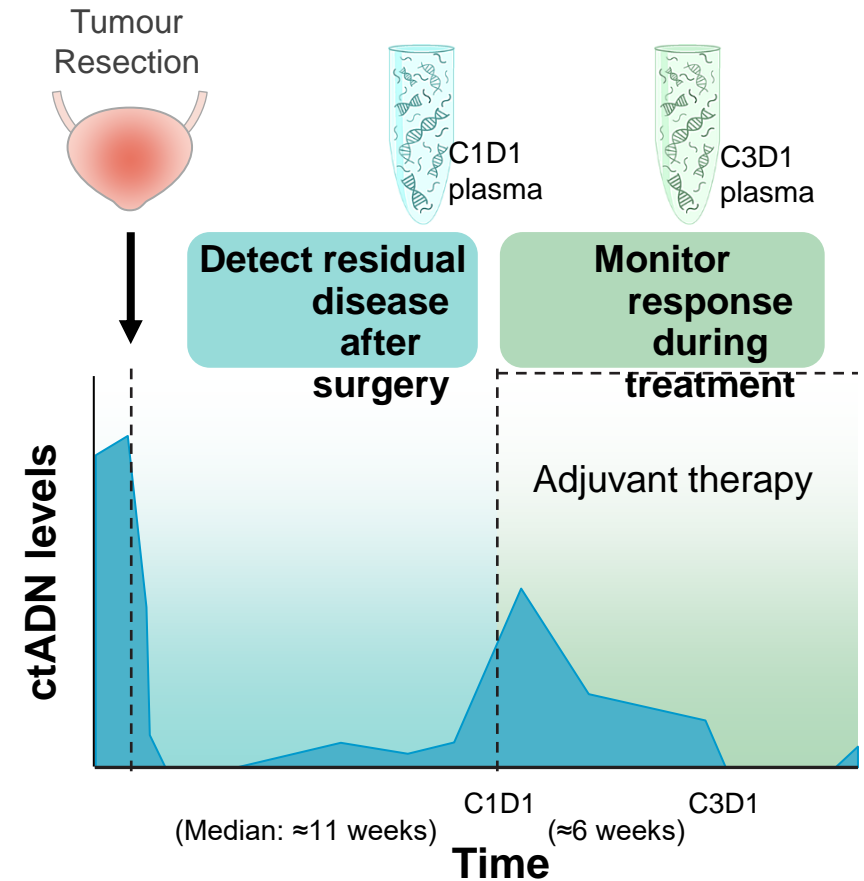
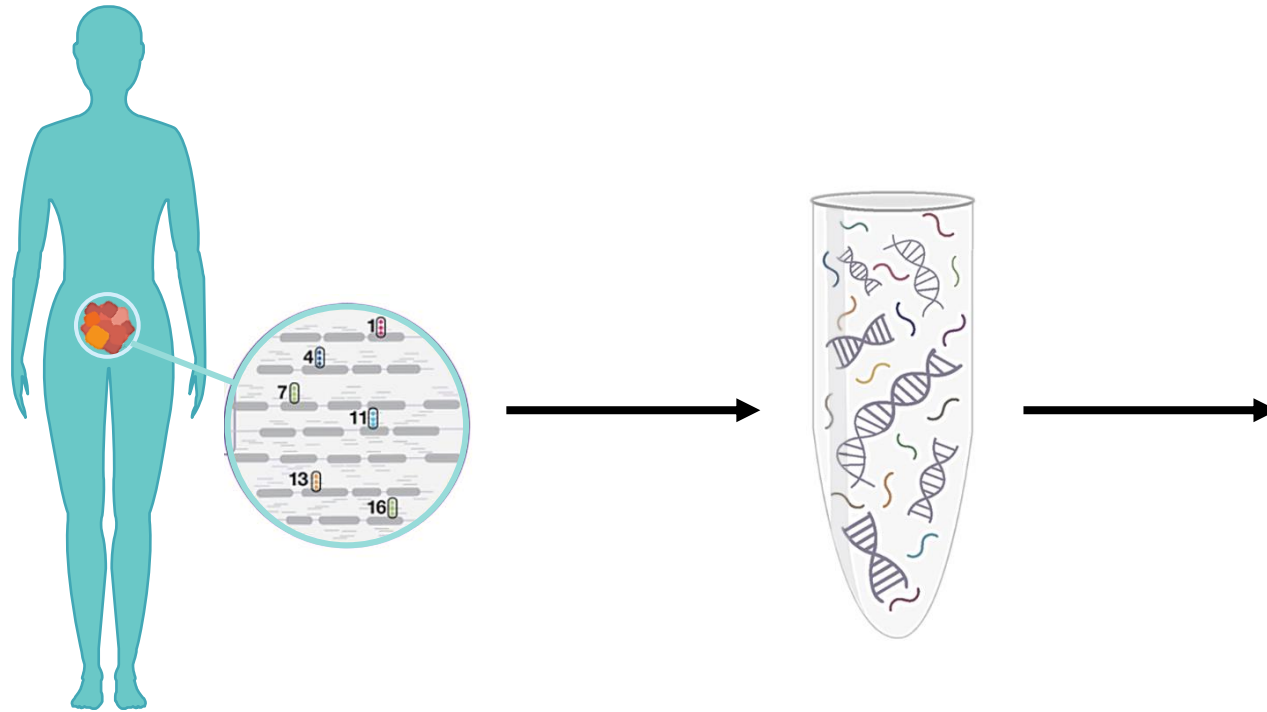


Patients at Risk, n

	Mos																
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Atezolizumab	40	33	28	24	22	20	16	14	11	92	67	52	15	10	3	2	
Observation	6	2	1	8	3	1	9	2	5	87	67	42	17	12	2		
	40	30	24	21	18	17	15	13	10								
	3	5	0	1	8	7	6	1	9								



# Evaluación de ctADN en IMvigor010

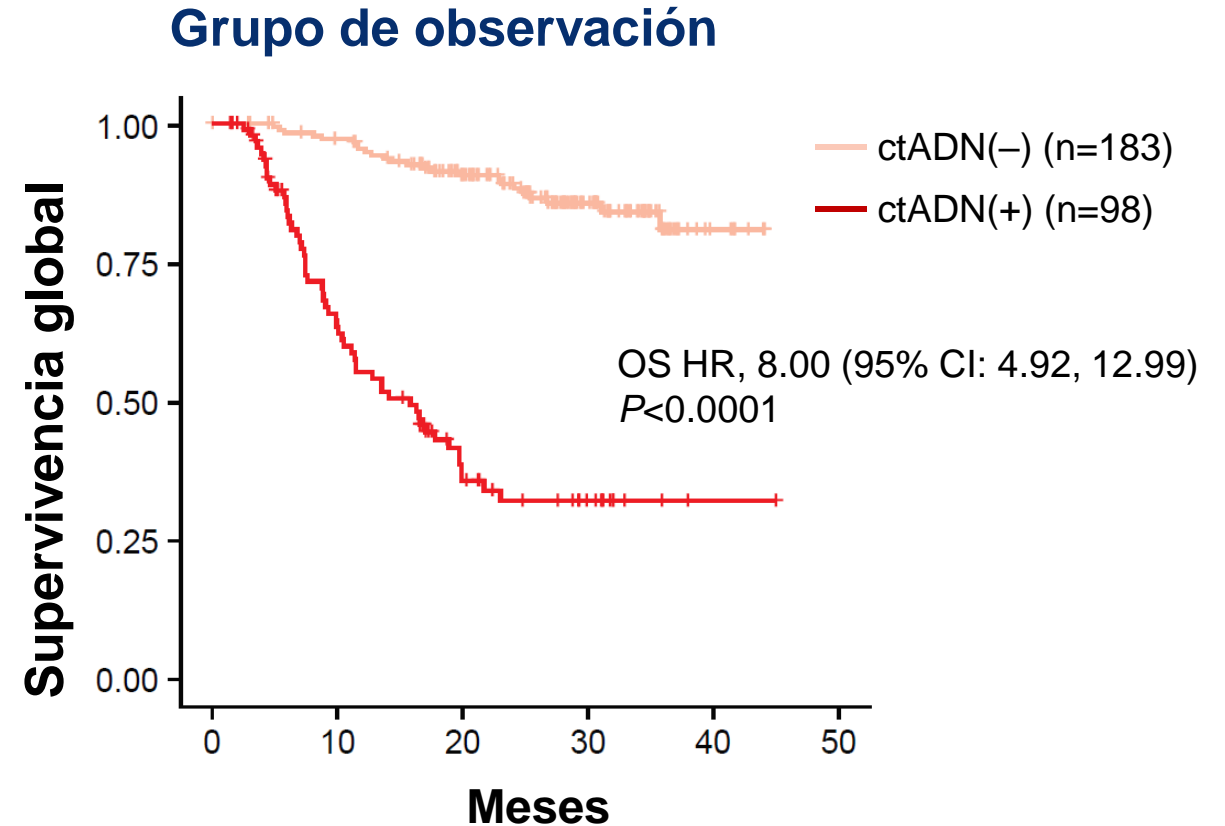
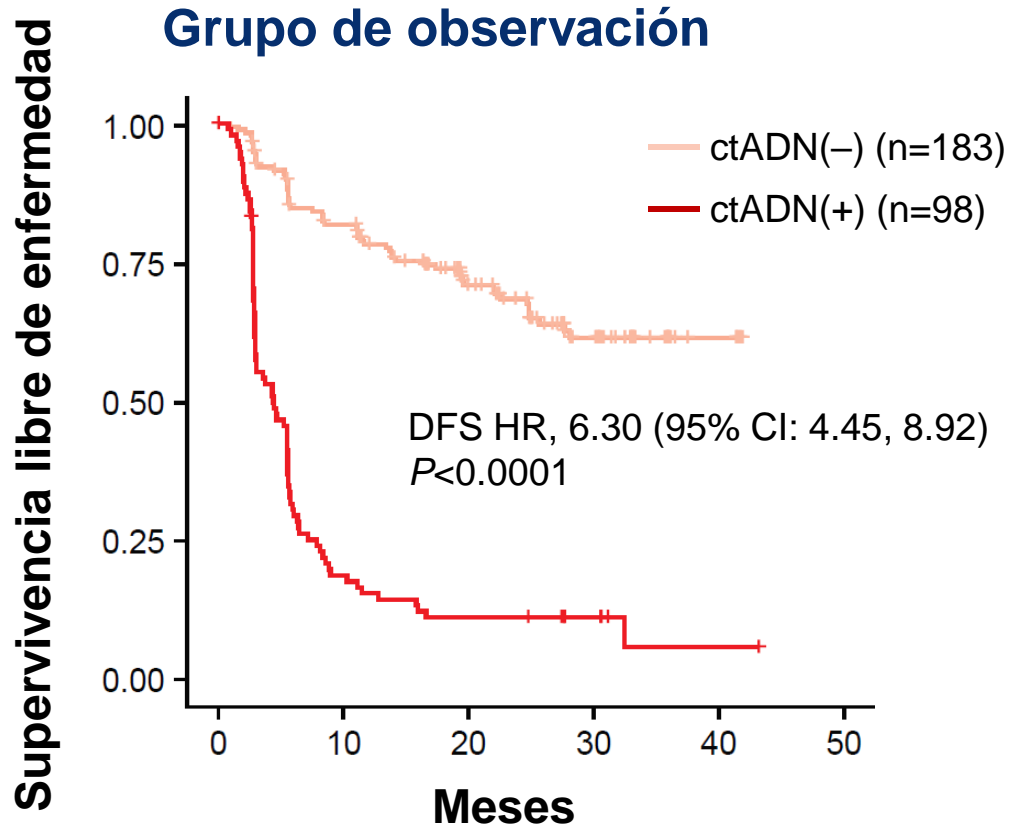


1. Se secuenciaron el tejido tumoral y el material de la línea germinal (secuenciación del exoma completo)
2. Se identificaron hasta 16 mutaciones para el ensayo personalizado de ctADN mPCR para cada paciente

3. Las muestras de plasma fueron secuenciadas a  $\approx 100,000\times$
4. Si se detectaron mutaciones  $\geq 2$ , la muestra se definió como ctADN(+)

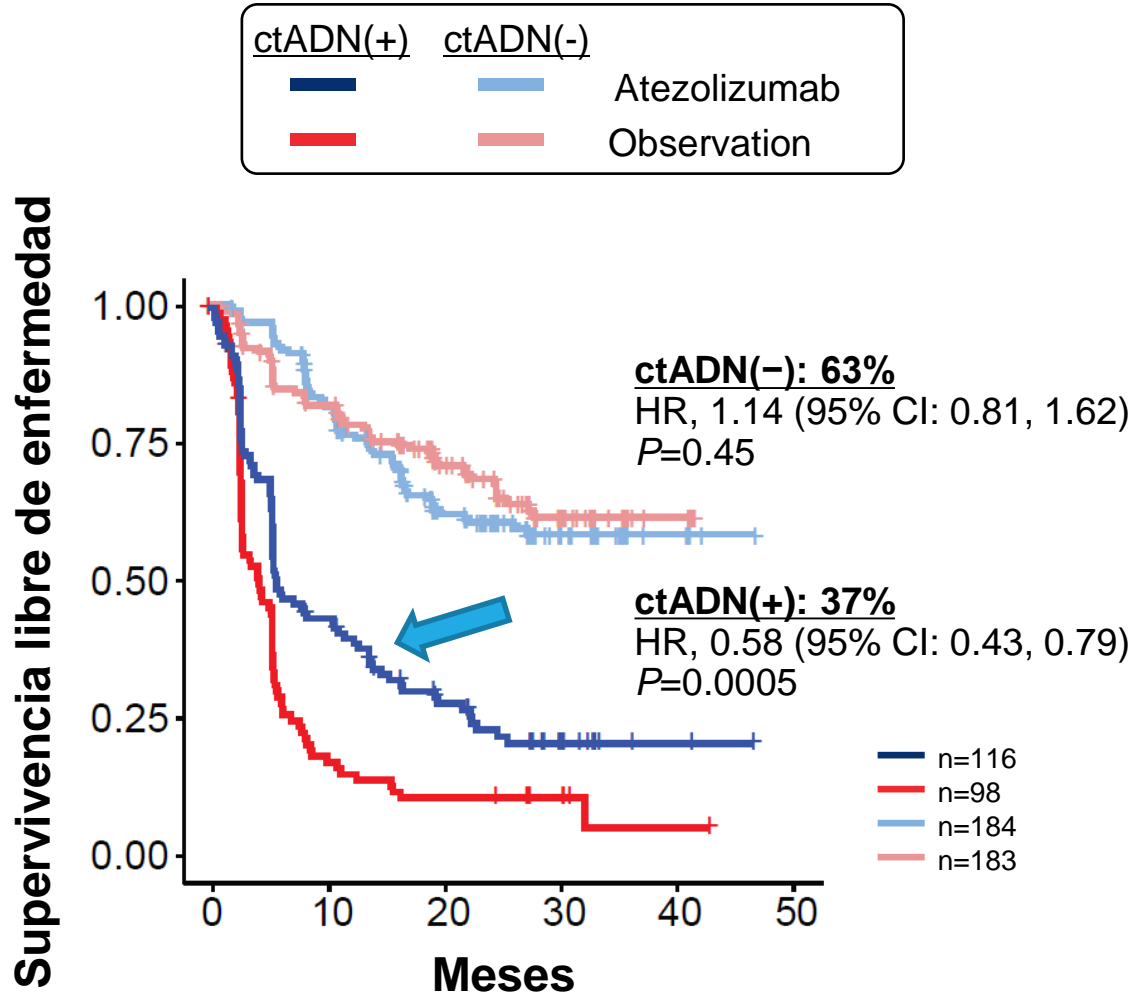
5. Enfermedad mínima-residua punto de tiempo de la muestra antes de que se recogiera el tratamiento adyuvante (C1D1)
6. También se recogió una muestra en tratamiento (C3D1; semana 6)

ctADN(+) los pacientes tienen mal pronóstico

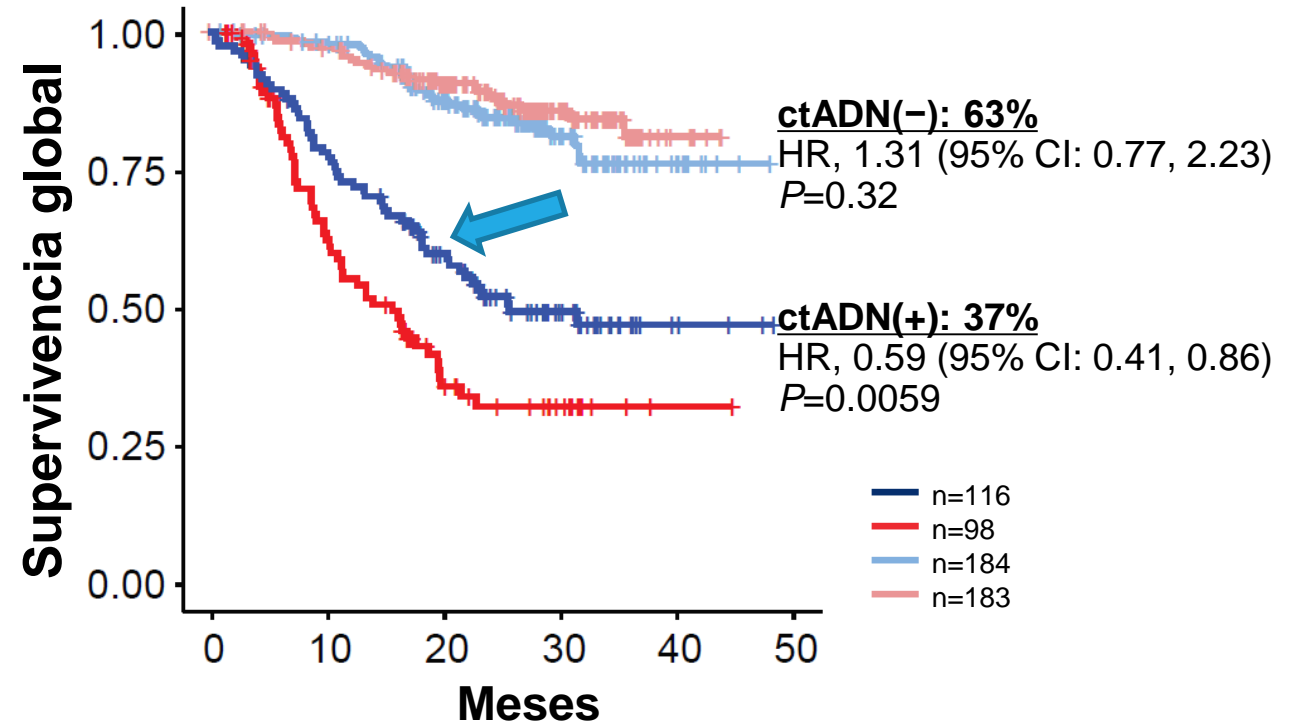


IMvigor010 confirmó el valor pronóstico del estado de ctADN

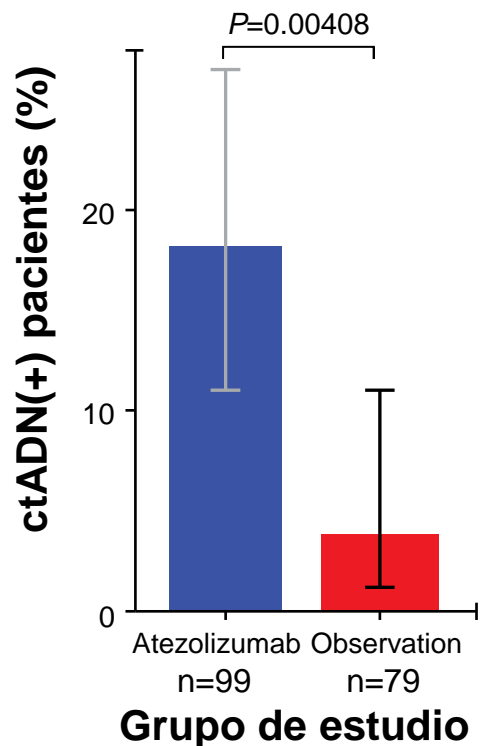
ctADN(+) los pacientes habían mejorado la DFS y la OS con atezolizumab frente a la observación



	ctADN(+) pacientes	
	Atezolizumab	Observación
Mediana DFS (95% CI), mese	5.9 (5.6, 11.2)	4.4 (2.9, 5.6)
Mediana OS (95% CI), meses	25.8 (20.5, NR)	15.8 (10.5, 19.7)



ctADN el aclaramiento se asoció con mejores resultados en el Grupo de atezolizumab

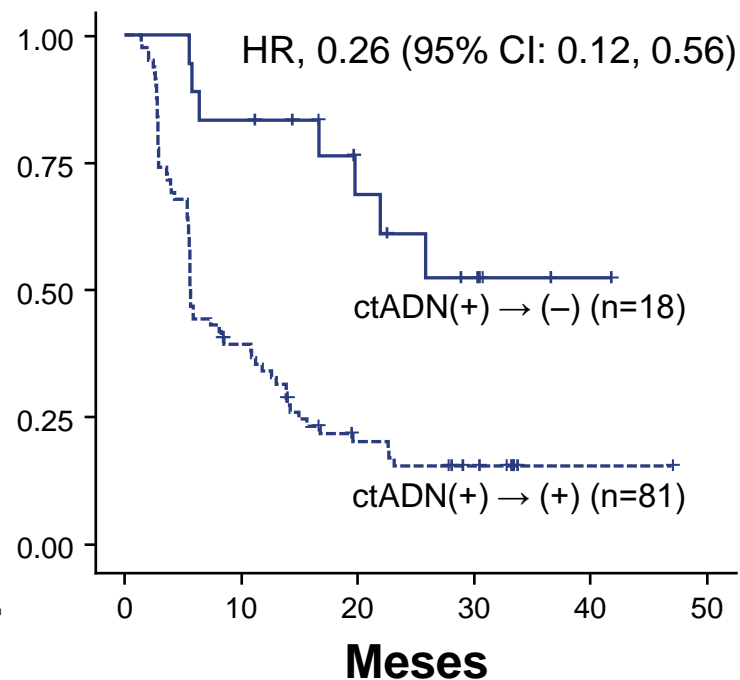


ctADN(+) → (-)	18 (18.8%)	3 (3.8%)
ctADN(+) → (+)	81 (81.82%)	76 (96.2%)

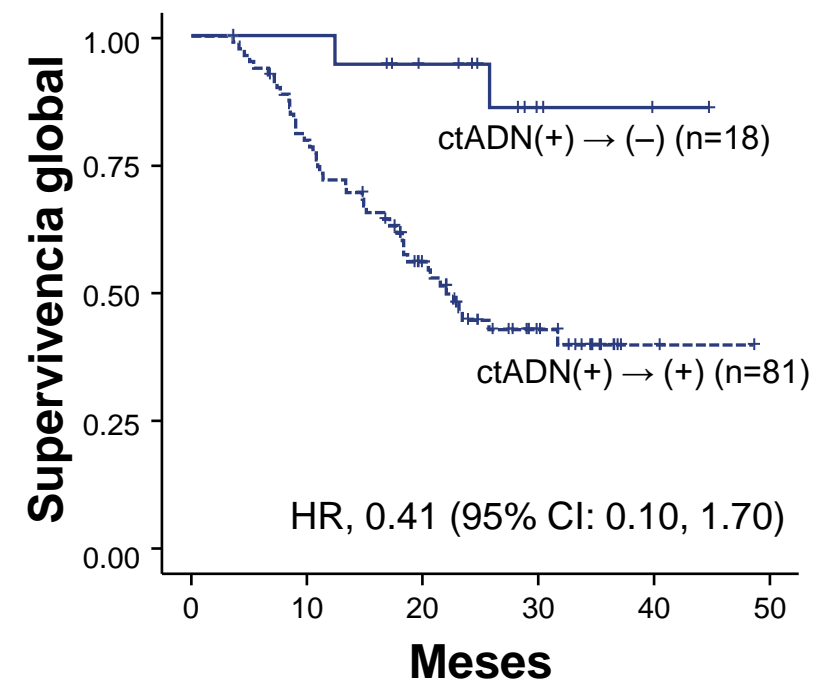
El aclaramiento de ctADN ocurre a una tasa más alta en el Grupo de atezolizumab vs observación (C1 → C3)

**Supervivencia libre de enfermedad**

**Atezolizumab Grupo**

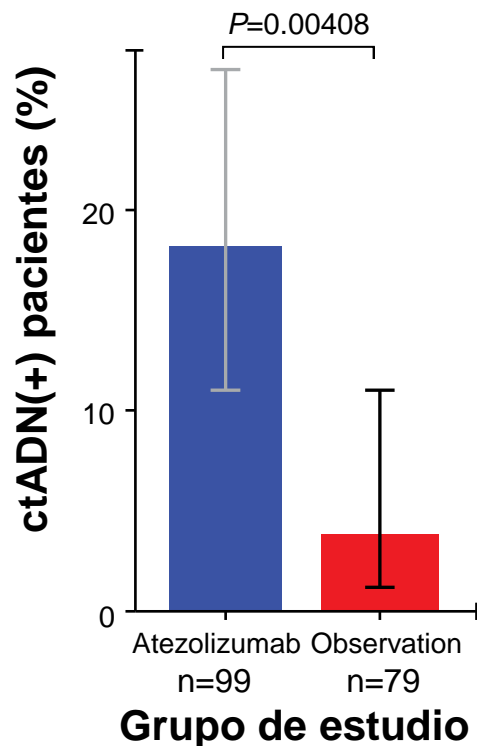


**Atezolizumab Grupo**



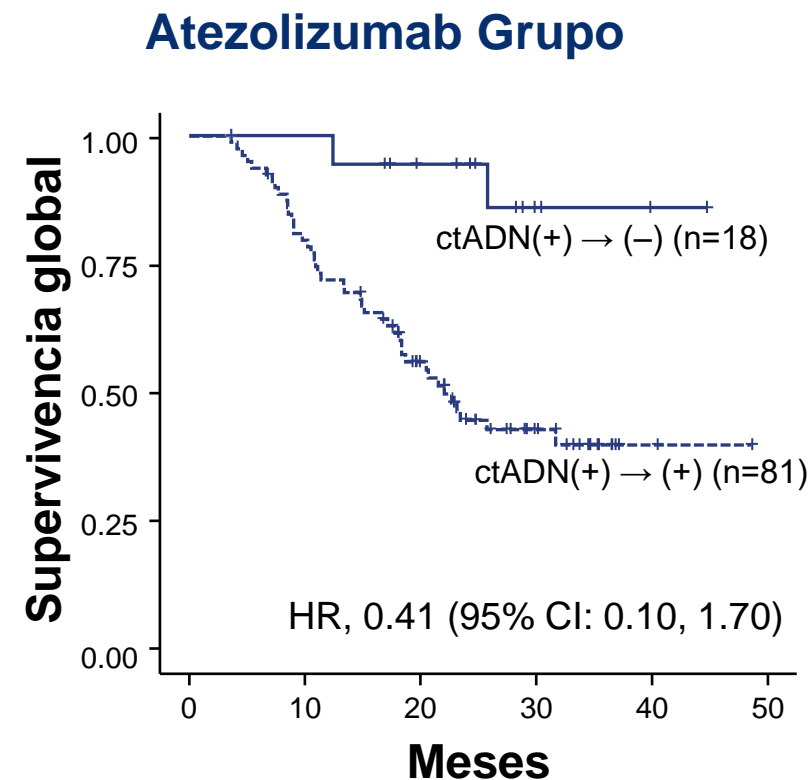
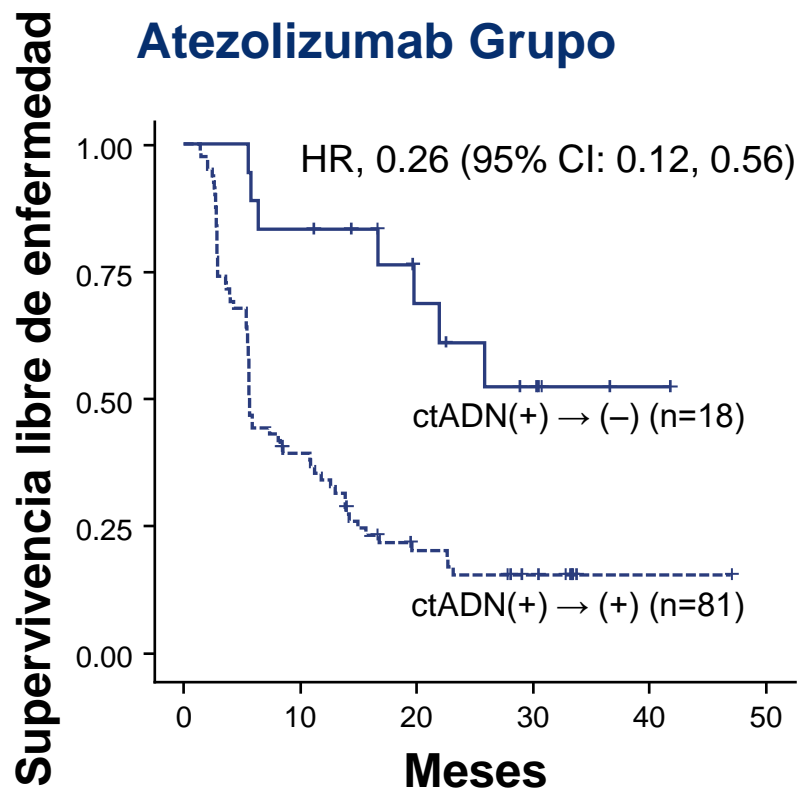
- El aclaramiento de ctADN se asoció con mejores resultados de DFS y SG en el Grupo de atezolizumab
-

ctADN el aclaramiento se asoció con mejores resultados en el Grupo de atezolizumab



	Atezolizumab (n=99)	Observation (n=79)
ctADN(+) → (-)	18 (18.8%)	3 (3.8%)
ctADN(+) → (+)	81 (81.82%)	76 (96.2%)

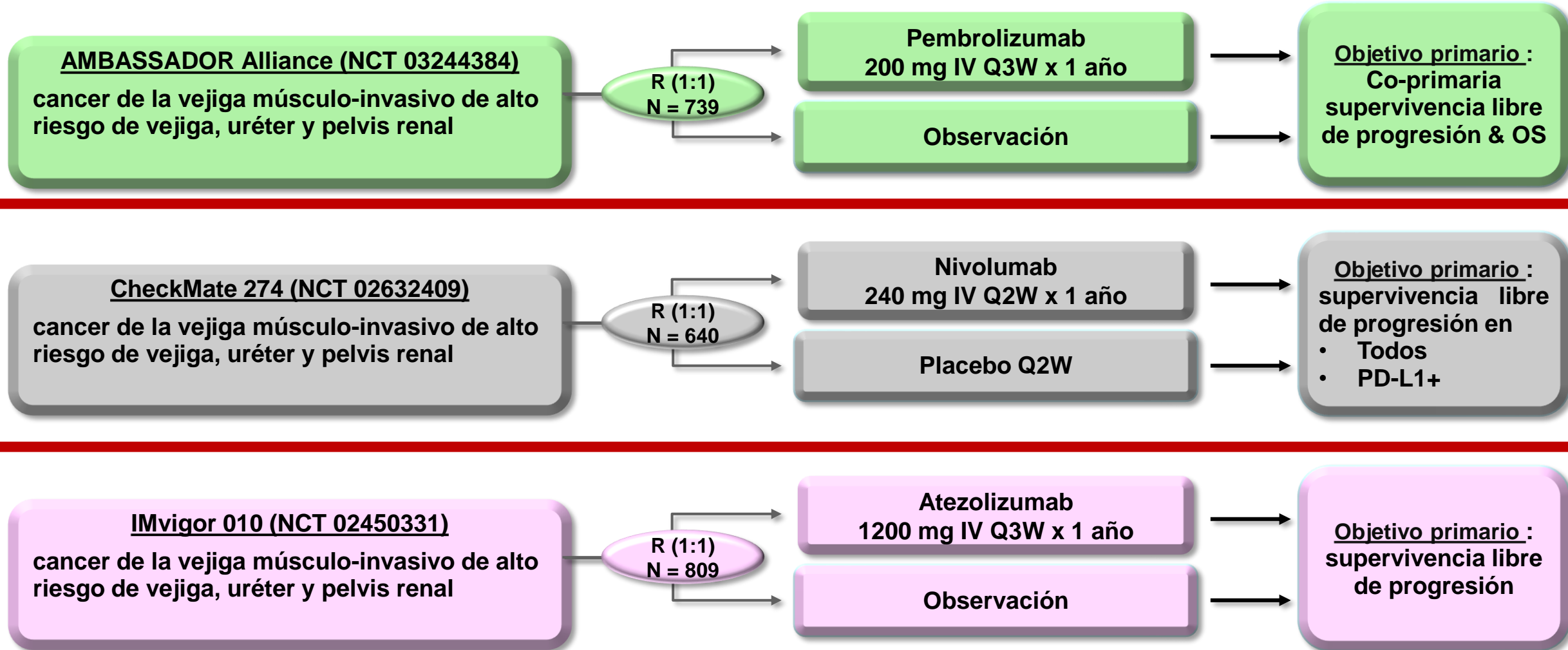
El aclaramiento de ctADN ocurre a una tasa más alta en el Grupo de atezolizumab vs observación (C1 → C3)



- El aclaramiento de ctADN se asoció con mejores resultados de DFS y SG en el Grupo de atezolizumab



# Ensayos adyuvantes de inhibidores de puntos de control de fase III en cáncer de vejiga invasivo muscular



# CheckMate 274: Nivolumab adyuvante vs placebo después de la cirugía radical

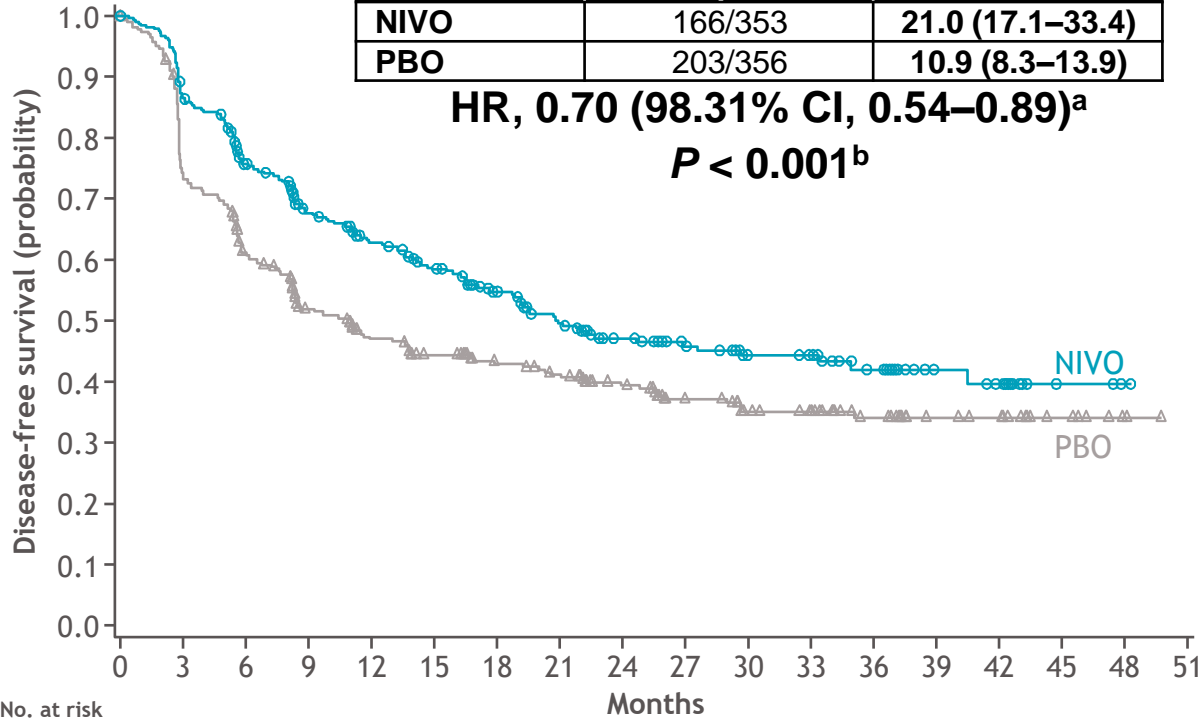
## Supervivencia libre de enfermedad

### ITT

	No. of events/ no. of patients	Median (95% CI), months
NIVO	166/353	21.0 (17.1–33.4)
PBO	203/356	10.9 (8.3–13.9)

HR, 0.70 (98.31% CI, 0.54–0.89)<sup>a</sup>

*P* < 0.001<sup>b</sup>

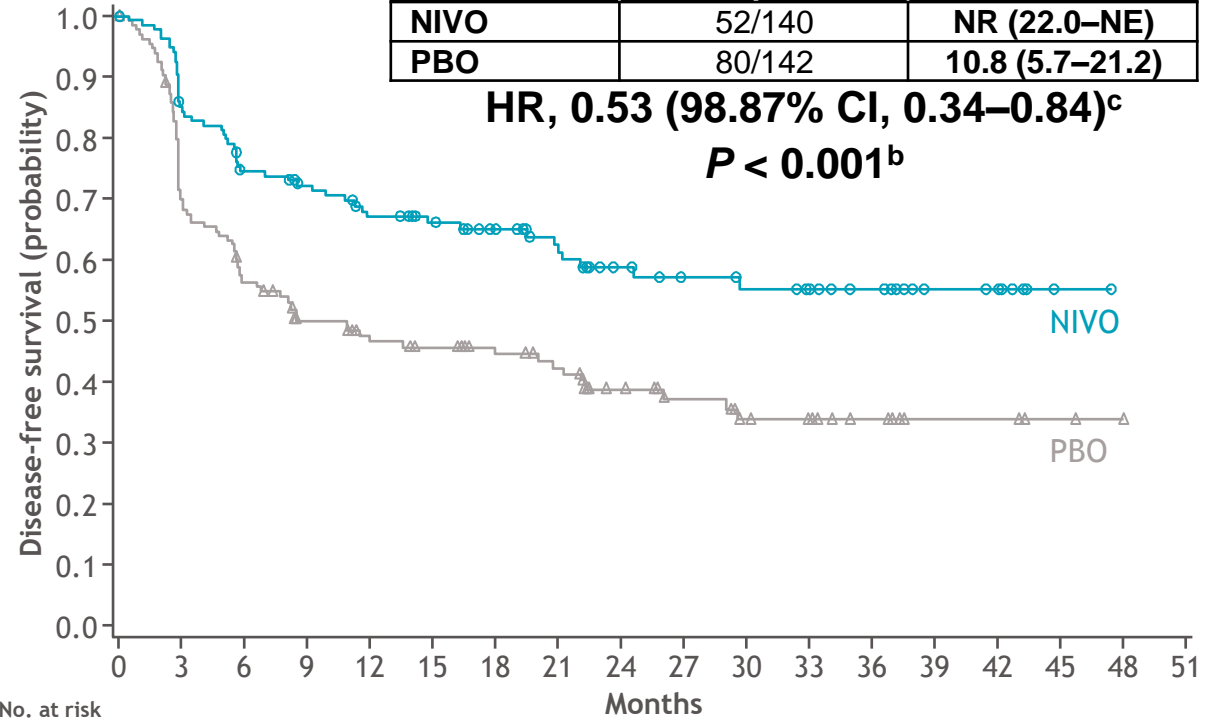


### PD-L1 ≥ 1%

	No. of events/ no. of patients	Median (95% CI), months
NIVO	52/140	NR (22.0–NE)
PBO	80/142	10.8 (5.7–21.2)

HR, 0.53 (98.87% CI, 0.34–0.84)<sup>c</sup>

*P* < 0.001<sup>b</sup>

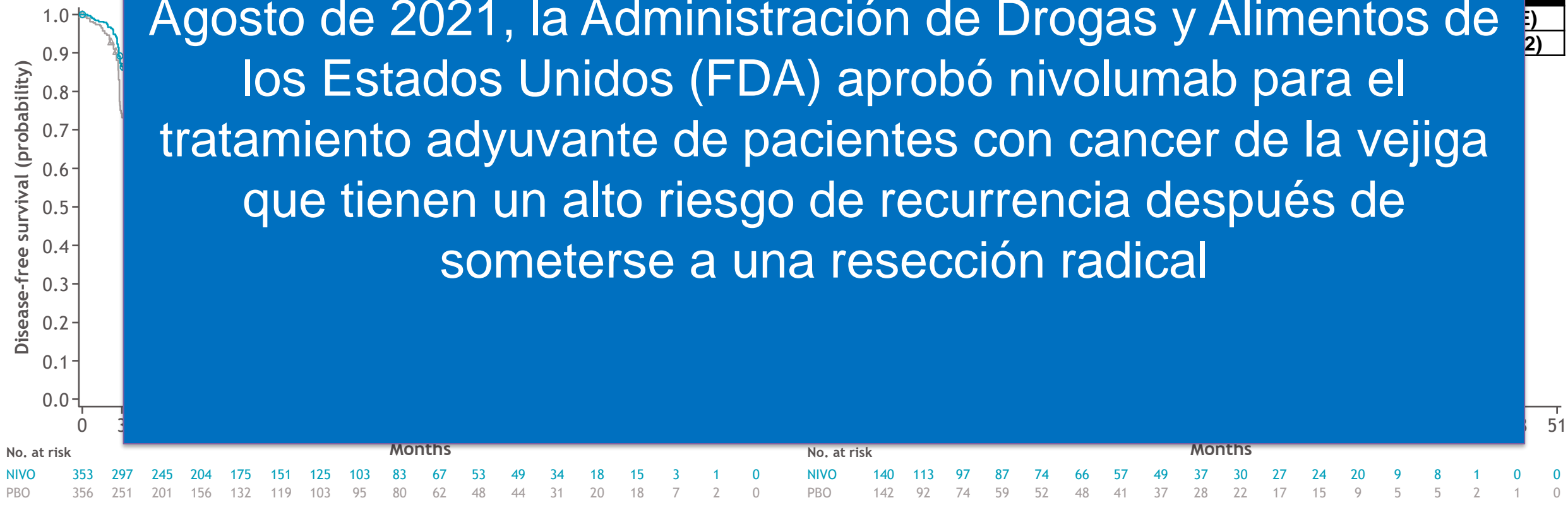


Bajorin et al. *N Engl J Med* 2021 Jun 3;384(22):2102-2114

# CheckMate 274: Nivolumab adyuvante vs placebo después de la cirugía radical

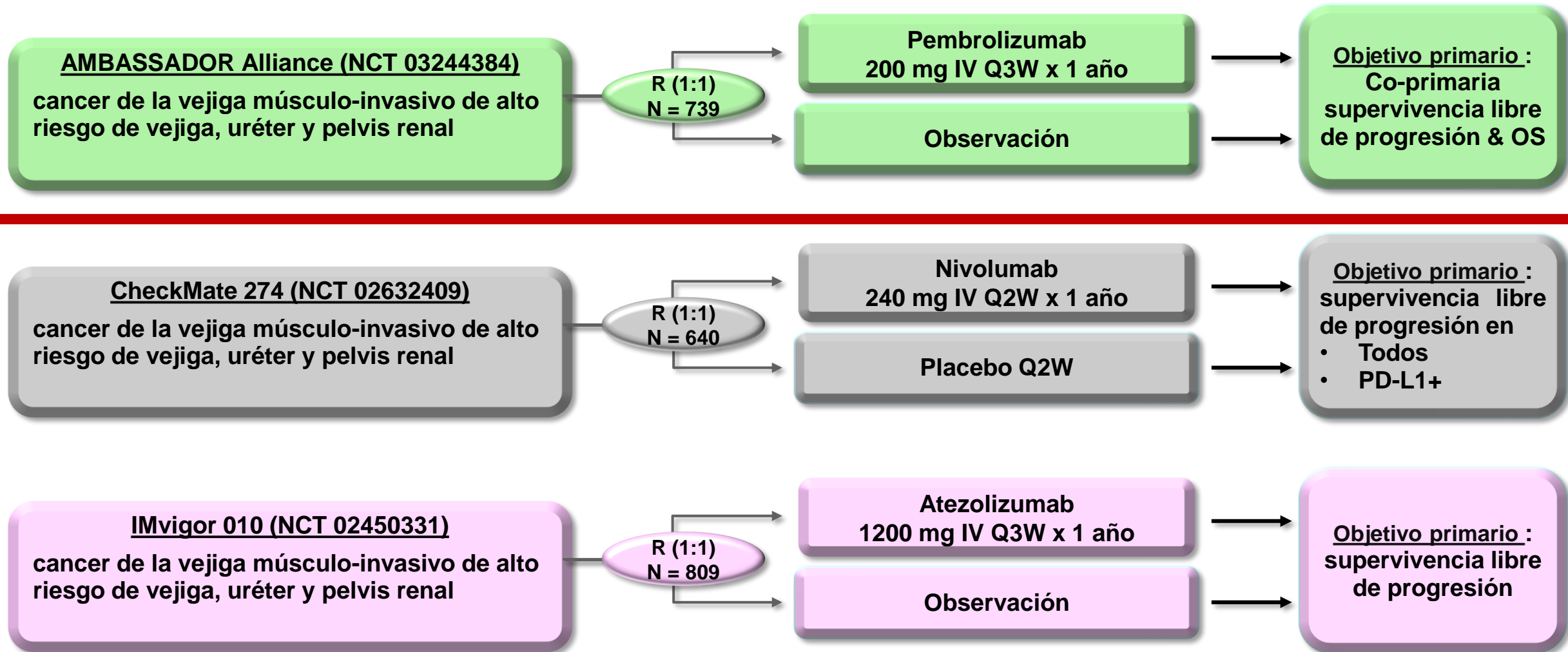
## Supervivencia libre de enfermedad

Agosto de 2021, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó nivolumab para el tratamiento adyuvante de pacientes con cancer de la vejiga que tienen un alto riesgo de recurrencia después de someterse a una resección radical

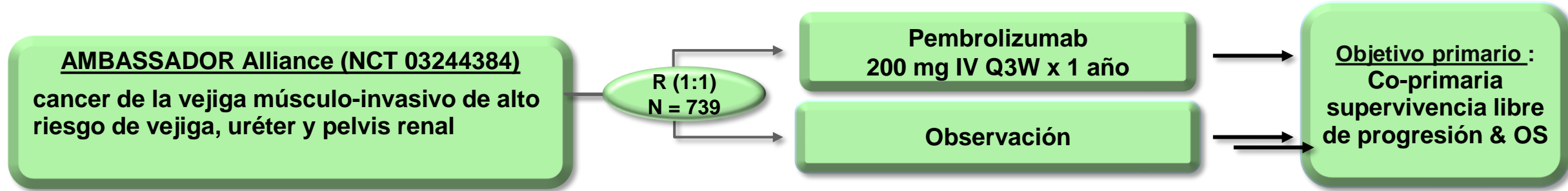


Bajorin et al. *N Engl J Med* 2021 Jun 3;384(22):2102-2114

# Ensayos adyuvantes de inhibidores de puntos de control de fase III en cáncer de vejiga invasivo muscular



# Ensayos adyuvantes de inhibidores de puntos de control de fase III en cáncer de vejiga invasivo muscular



**Elegibilidad**

- MIBC or UTUC despues de cistectomía radical, nefroureterectomía o ureterectomía  $\geq 4$  pero  $\leq 16$  semanas
- Quimioterapia post-neoadyuvante y  $\geq$  pT2 y/o N+
- Cisplatino no elegible y  $\geq$  márgenes pT3 o pN+/  
 o
- Rechazar la quimioterapia adyuvante y  $\geq$  márgenes pT3 o pN+/  
 o

**Estratificar**

- PDL1 +/-
- Neoadyuvante quimioterapia sí/no
- Estadio patológico: pT2/3/4aN0 vs pT4bNx or N1-3 vs +márgenes invasivos microscópicos

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
E

1:1

**N=739**

Pembrolizumab  
 200 mg q3W  
 1 año

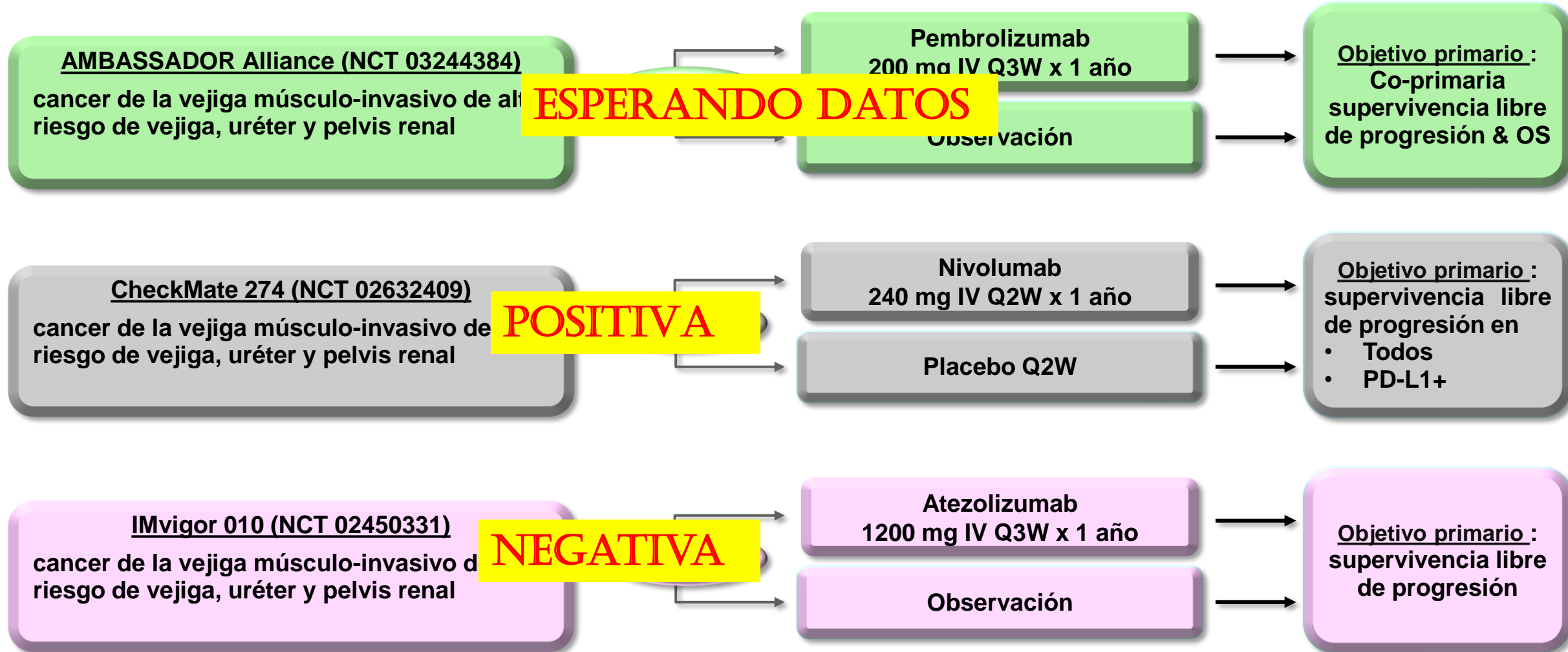
Observación

**Co-primaria**

O  
V  
E  
R  
A  
L  
L  
S  
U  
R  
V  
I  
V  
A  
L

D  
I  
S  
E  
A  
S  
E  
F  
R  
E  
E  
S  
U  
R  
V  
I  
V  
A  
L

# Ensayos adyuvantes de inhibidores de puntos de control de fase III en cáncer de vejiga invasivo muscular





# Estudios de MIBC adyuvantes/neoadyuvantes/neoadyuvantes de fase III en curso

Nombre del estudio	N	Población	Intervenciones experimentales	Control
CA017-078 NCT03661320 ENERGIZE	861	MIBC Elegible para cisplatino	Neoadyuvante [1] linrodostat /nivolumab/gem/cis [2] nivolumab/gem/cis Adyuvante [1] linrodostat /nivolumab [2] nivolumab	Neoadyuvante gem/cis
CA045-009 NCT04209114	540	MIBC Cisplatin-ineligible	Neoadyuvante [1] nivolumab/bempegaldesleucina [2] nivolumab Adyuvante [1] nivolumab/bempegaldesleukin nivolumab [2] nivolumab	Cistectomía radical
IMvigor011 NCT04660344 KEYNOTE- 866 NCT03924856	495	MIBC ctADN+	Adyuvante atezolizumab	Placebo
	870	MIBC Elegible para cisplatino	Neoadyuvante pembrolizumab + gem/cis Adyuvante pembrolizumab	Placebo neoadyuvante + gema/cis; placebo adyuvante
KEYNOTE- 905/EV- 303 NCT03924895	836	MIBC Cisplatin-ineligible	Neoadyuvante [1] pembrolizumab or [2] EV/pembrolizumab Adyuvante [1] pembrolizumab or [2] EV/pembrolizumab	Cistectomía radical
KEYNOTE- B15/EV- 304 NCT04700124	857	MIBC Elegible para cisplatino	Neoadyuvante [1] pembrolizumab o [2] EV/pembrolizumab Adyuvante [1] pembrolizumab o [2] EV/pembrolizumab	Neoadyuvante gem/cis
NIAGARA NCT03732677	1063	MIBC Elegible para cisplatino	Neoadyuvante gem/cis/durvalumab Adyuvante durvalumab	Neoadyuvante gem/cis
PROOF302 NCT04197986	218	Invasivo UC +FGFR3 Alteraciones	Adyuvante infigratinib	Placebo

# Resumen de datos de la terapia neoadyuvante

- El estudio **VESPER** demostró que 6 ciclos de ddMVAC neoadyuvante tienen una supervivencia libre de progresión en 3 años y respuesta completa de patología CR mejor que 4 ciclos de gem/cis en pacientes con MIBC
- Los neoadyuvantes **PD-1/PD-L1 solos o en combinación con inhibidores de CTLA-4** tienen actividad clínica con respuesta patológica del 31-47%
- La **PD-1/PD-L1 neoadyuvante en combinación con quimioterapia** también tiene actividad clínica con respuesta patológica del 33-44%
- La PD-1/PD-L1 neoadyuvante sola o en combinación sigue siendo investigado con datos prometedores en varios ensayos de fase II, pero todavía no está considerado estándar de cuidado
- Hay varios ensayos de fase III en curso de combinaciones de PD-1 / PD-L1 en pacientes MIBC que están en marcha

# Resumen de datos de la terapia adyuvante

- El estudio de fase III **IMvigor 010 de atezolizumab adyuvante** en cancer de la vejiga músculo-invasivo no cumplió con su Objetivo primario de supervivencia libre de progresión.
- Un análisis exploratorio de ctADN identificó pacientes con MIUC de alto riesgo que probablemente derivaran una mejoría de la supervivencia libre de progresión y la OS del tratamiento adyuvante atezolizumab.
- El estudio de fase III **CheckMate 274 de nivolumab adyuvante** en cancer de la vejiga músculo-invasivo cumplió con su objetivo principal de supervivencia libre de progresión tanto en el ITT como en la población alta de PD-L1 y ahora está aprobado por la FDA del Los Estados Unidos para esta indicación.
- El estudio de fase III **Alliance AMBASSADOR de pembrolizumab adyuvante** en cancer de la vejiga músculo-invasivo ha completado la inscripción.

# GRACIAS!

