

III JORNADA TRASLACIONAL DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

A TRAVÉS DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN
SEVILLA, 12 Y 13 DE FEBRERO DE 2026

PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES

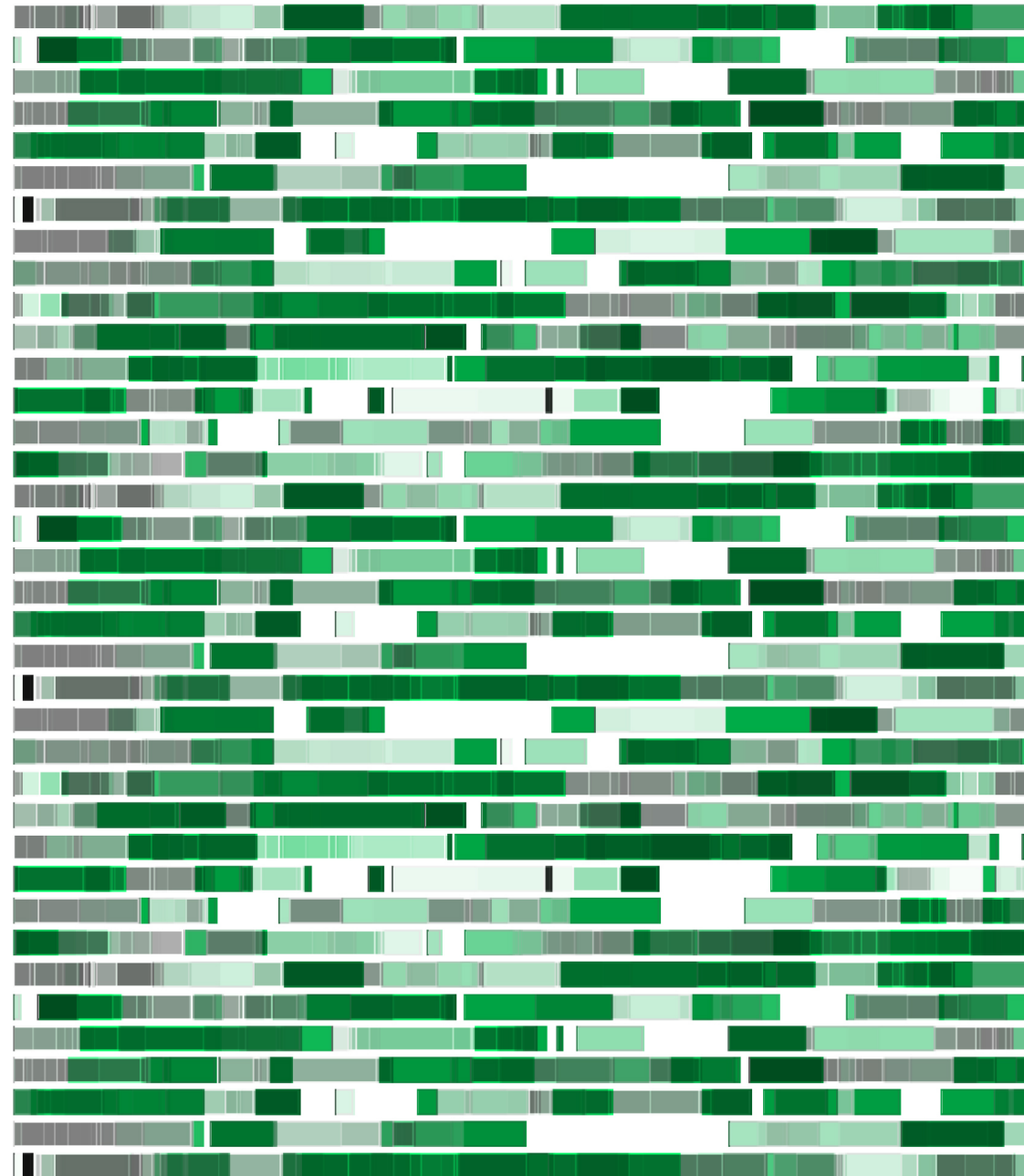
DRA. EVA M^a FERNÁNDEZ PARRA. ONCOLOGÍA MÉDICA.

COMITÉ MULTIDISCIPLINAR URO-ONCOLOGÍA.

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE VALME, SEVILLA

Organizador por:

HENDERE HEALTHCARE



PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES

-El **cáncer urotelial de vejiga** es el tumor más frecuente del sistema urinario.
Pacientes varones edad avanzada (edad media: **73 años**).

-En España, año 2025 se diagnosticarán aproximadamente 22.435 casos, llegando a ocupar el 5º lugar en incidencia.

-**75–85%** de los pacientes se diagnostican como **no músculo-invasivos (NMIBC)**, tratados con **RTU-V + BCG**, con:

- Alta tasa de **recidiva (40–80%)**
- **Progresión a MIBC** en **10–25%** a 5 años.

-El **cáncer músculo-invasivo (MIBC)** presenta **mal pronóstico**:

Supervivencia relativa a 5 años:

NMIBC: 96%

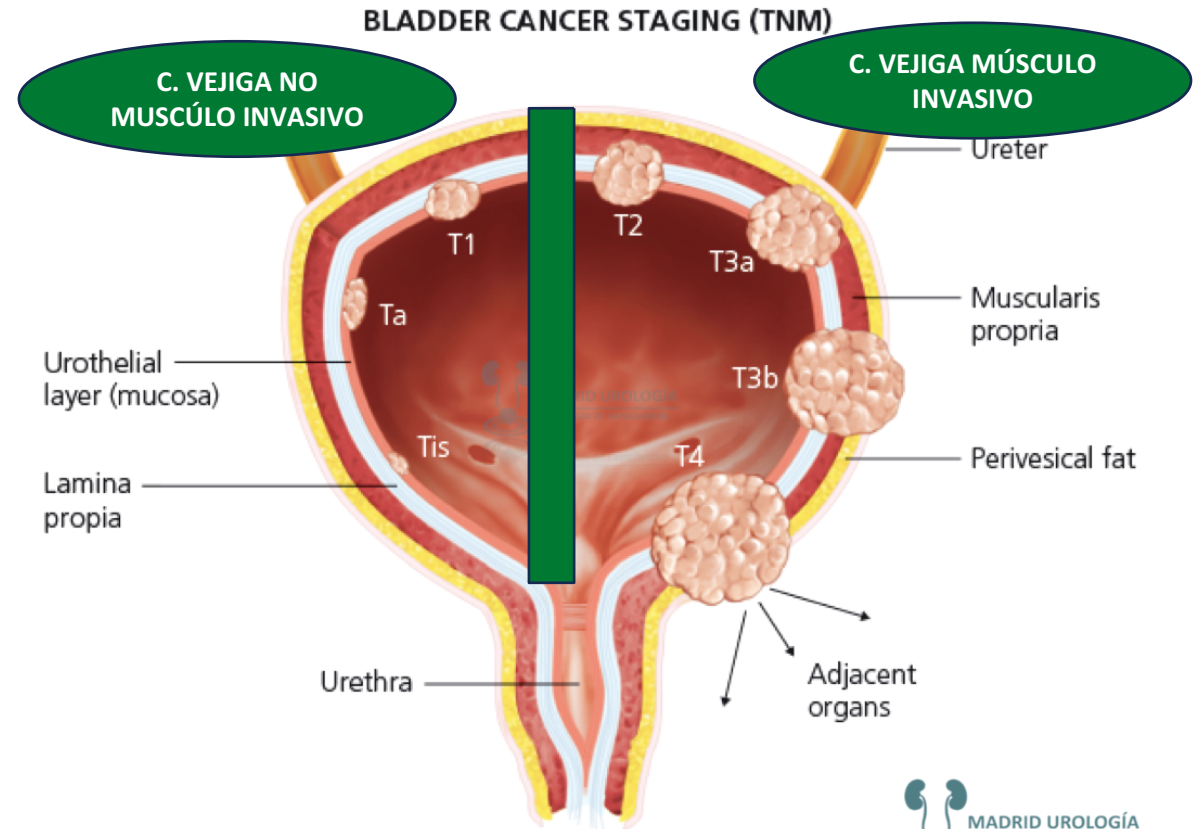
MIBC localizado: 70%

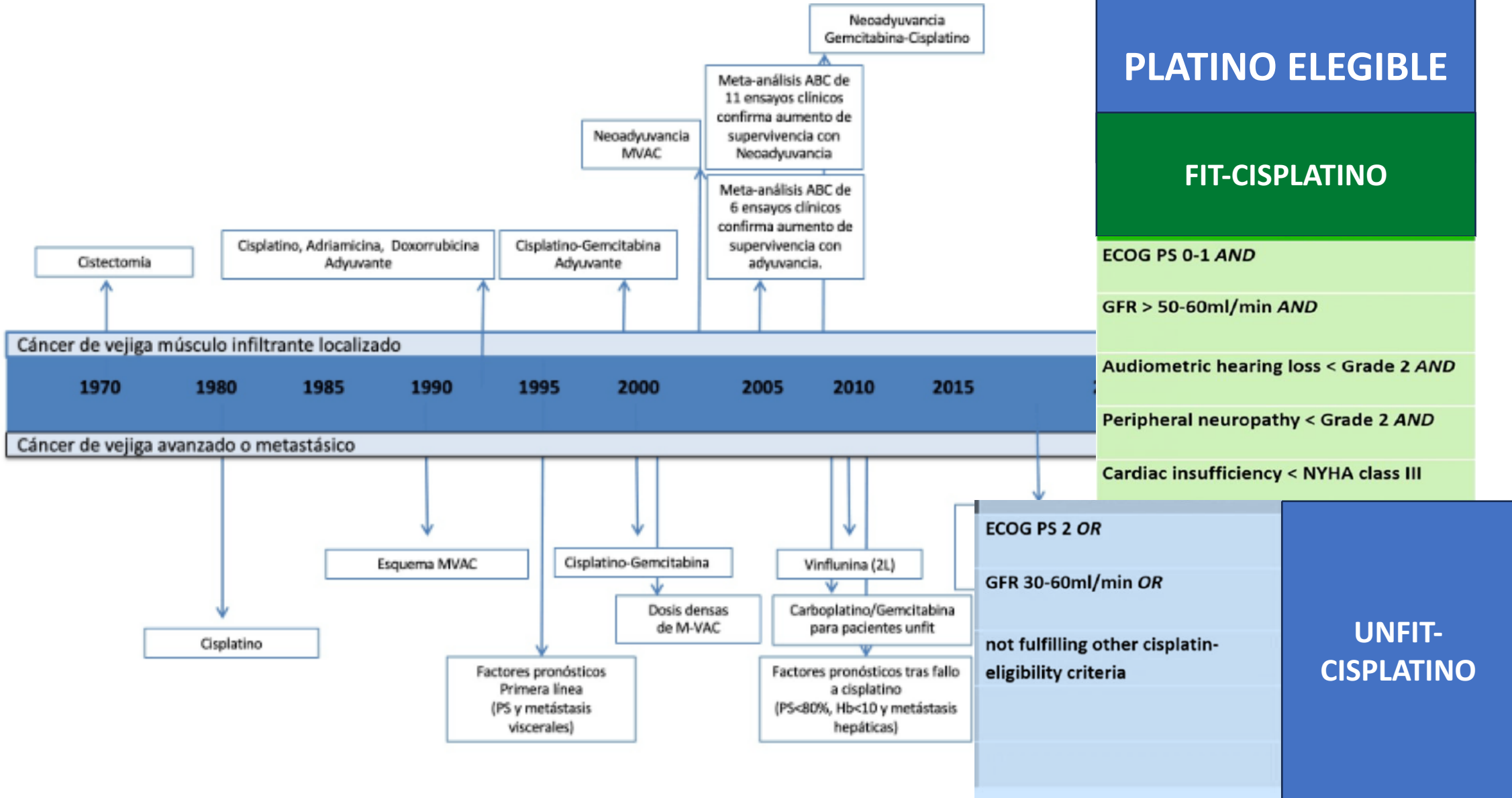
Enfermedad localmente avanzada: 39%

Enfermedad metastásica: 7,7%

-En enfermedad **localmente avanzada o metastásica**, el estándar histórico fue la **quimioterapia con cisplatino**, pero:

- **30–50%** de los pacientes **no son candidatos** (I. renal, I. Cardíaca, comorbilidades...), limitando las opciones terapéuticas.



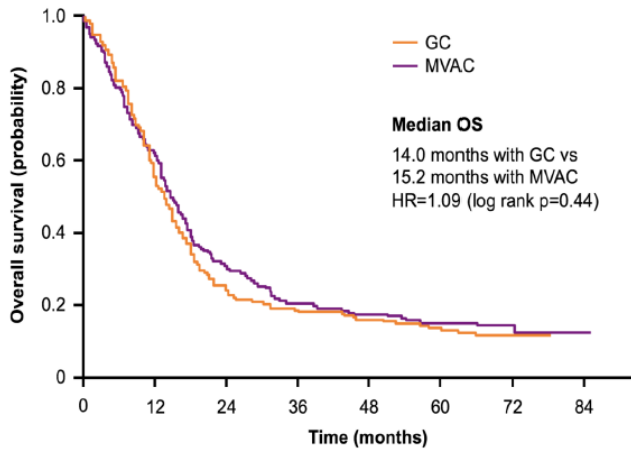




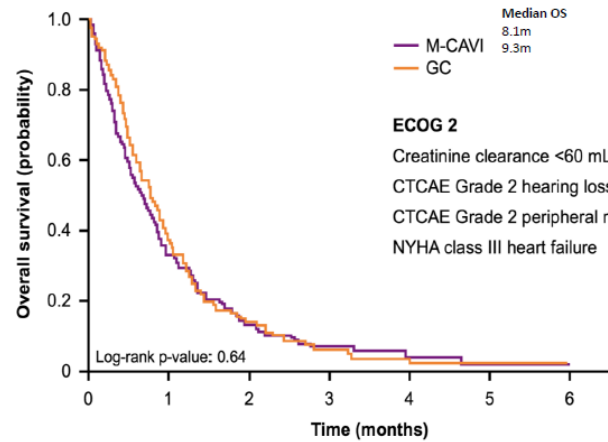
PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: ENFERMEDAD METASTÁSICA.

Urothelial tract carcinoma: 1st Line Outcome

'Fit' for Cisplatin



Cisplatin ineligible (unfit)

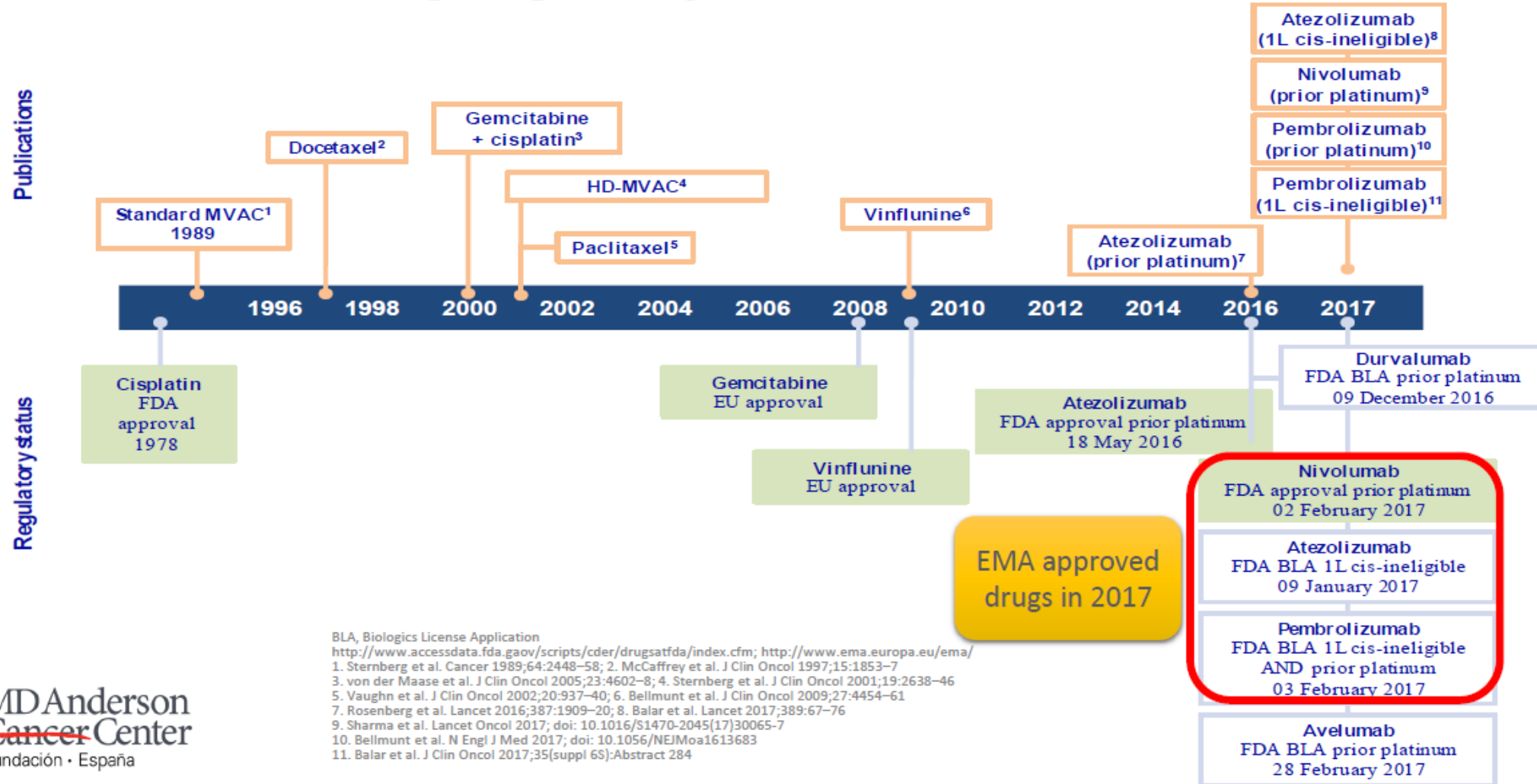


Tratamiento con QT en segunda línea cáncer urotelial

2 nd line chemotherapy agents	ORR	mPFS	mOS
Paclitaxel (phase II, n = 45)	9%	3.1 m	6.8 m
Docetaxel (phase II, n = 72)	11%	1.58 m	7.0 m
Pemetrexed (phase II, n=47)	28%	2.9 m	9.6 m
Vinflunine (phase III, n = 253)	9%	3.0 m	6.9 m




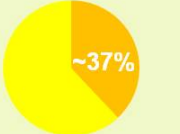

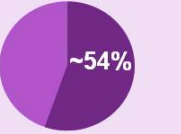

Evolving Regulatory Field in Urothelial Tumors





PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: 2ª LÍNEA TRATAMIENTO

Immune checkpoint inhibitors licensed in metastatic urothelial cancer.

Immunotherapy (IO)	Atezolizumab ^{1,2}	Nivolumab ³	Pembrolizumab	Durvalumab ⁵	Avelumab ⁶
Target for inhibition	PD-L1	PD-1	PD-1	PD-L1	PD-L1
Studies performed	Phase 1-3	Phase 1 and 2	Phase 1 and 3	Phase 1b	Phase 1b
Cell types scored for PD-L1 status	IC	TC	TC + IC	IC + TC	IC + TC
FDA + EMA Licence	Platinum refractory and platinum ineligible.	Platinum refractory	Platinum refractory and platinum ineligible	Platinum refractory	Platinum refractory
Estimated PD-L1 prevalence in urothelial cancer trials					

- IC, immune cells; IHC, immunohistochemistry; IO, immuno-oncology; PD-L1, programmed death ligand-1; TC, tumour cells.
- 1. Rosenberg JE et al. *Lancet* 2016;387:1909–1920; 2. Hoffman-Censits JH et al. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl. 2S):Abstract 355; 3. Sharma P et al. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl.):Abstract 4501; 4. Bellmunt J et al. *N Engl J Med* 2017;376:1015–1026; 5. Powles C et al. *J Clin Oncol* 2016;34:3119–3125; 6. Apolo AB et al. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl.):Abstract 4514.



Presented By Joaquim Bellmunt at 2018 Genitourinary Cancers Symposium: Translating Evidence to Multidisciplinary Care

KEYNOTE-045:Fase III de 2ª Línea.

Pembrolizumab es el estándar en 2ª línea del cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico tras platino.

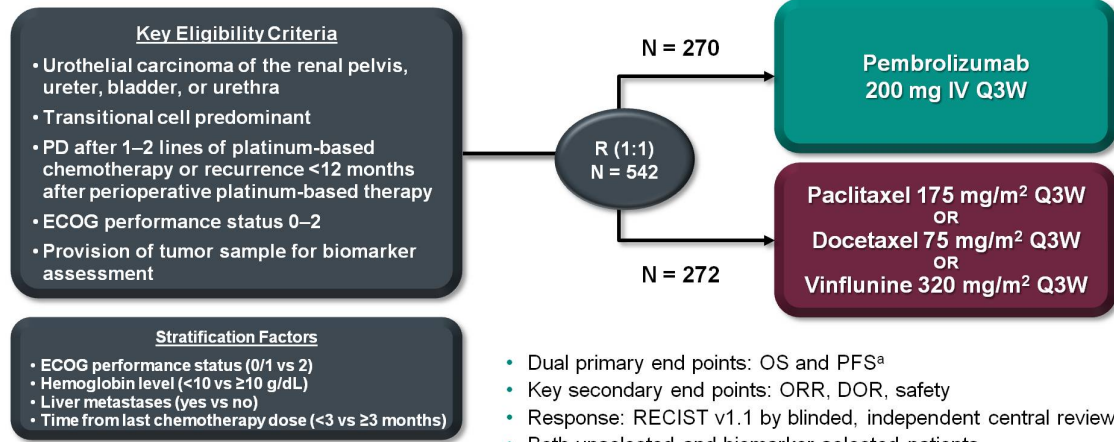
Demuestra mejora significativa en supervivencia global frente a quimioterapia, independiente de PD-L1.

Ofrece respuestas más duraderas y beneficio mantenido a largo plazo (seguimiento a 5 años).

Presenta un perfil de toxicidad claramente más favorable que la quimioterapia.

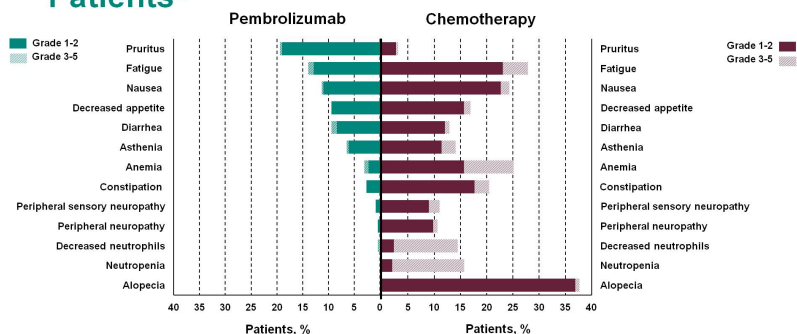
KEYNOTE-045 marca un cambio de paradigma en el tratamiento sistémico del cáncer urotelial avanzado.

KEYNOTE-045 Study Design (NCT02256436)

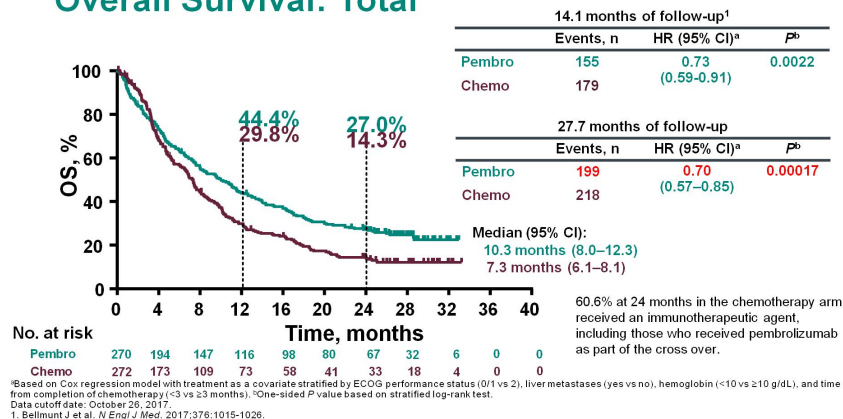


^aIn total ITT population and in patients with combined positive score ≥10%.

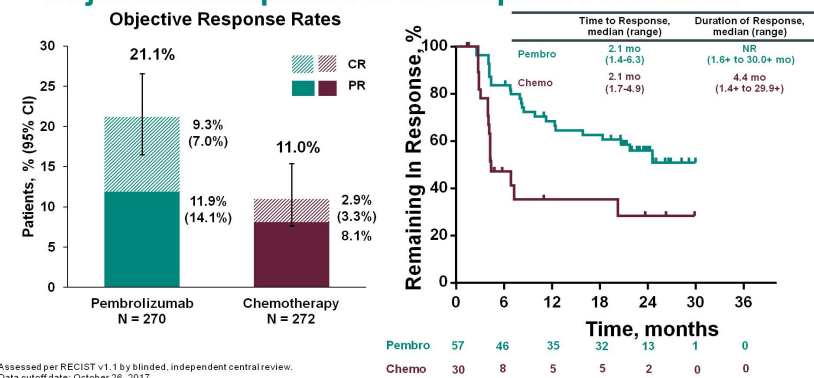
Treatment-Related AEs Occurring in ≥10% of Patients^a



Overall Survival: Total



Objective Response and Response Duration





PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES

IMvigor211 (fase III);

-Los pacientes fueron **aleatorizados** a recibir:

- **Atezolizumab**, vs **QT** (vinflunina, paclitaxel o docetaxel).

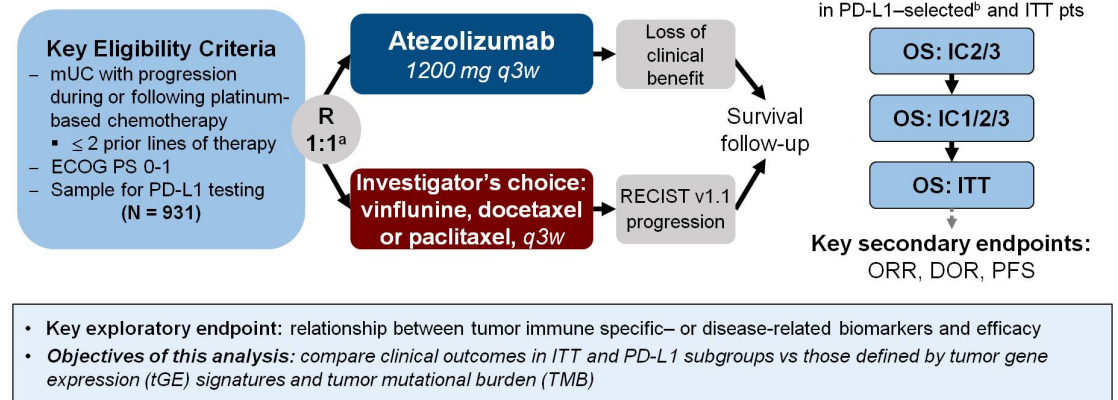
-**Objetivo primario:**

- Comparar **supervivencia global (SG)** y **tasa de respuesta objetiva (ORR)** en pacientes con **expresión de PD-L1 $\geq 5\%$** .

-**Resultados:**

- **No se observó mejora estadísticamente significativa** en SG ni ORR con atezolizumab en la población PD-L1 $\geq 5\%$.
- En la población por intención de tratar (ITT), los resultados **favorecieron a atezolizumab**, pero **no se alcanzó significación estadística** debido al **diseño jerárquico del estudio**.

Phase III IMvigor211 Trial Design



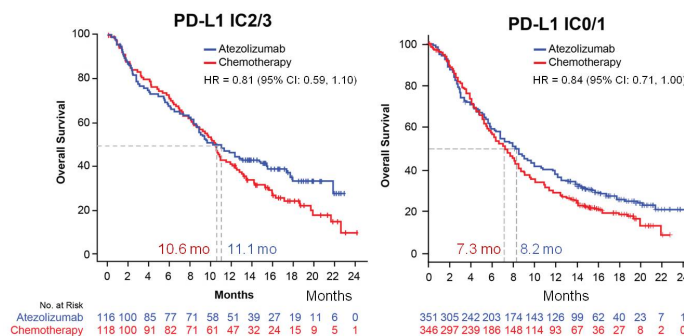
ClinicalTrials.gov ID, NCT02302807. IC, tumor-infiltrating immune cell.
^a Stratification factors: 0 vs 1/2/3 risk factors (time from prior chemotherapy < 3 mo, ECOG PS > 0 and hemoglobin < 10 g/dL), yes vs no liver metastases, PD-L1 IC0/1 vs IC2/3 status, vinflunine vs taxane selection. ^b PD-L1 expression on IC assessed per VENTANA SP142 IHC assay: scored as IC3 ($\geq 10\%$), IC2 ($\geq 5\%$ and $< 10\%$).

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

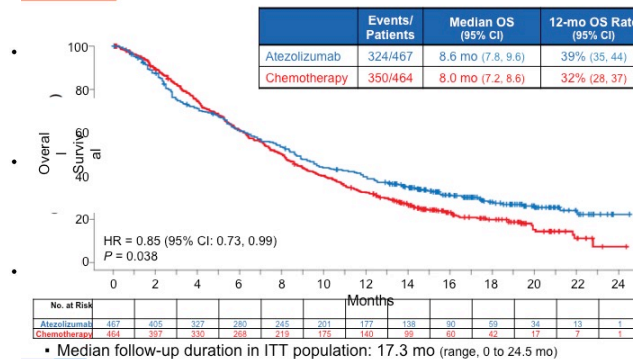
Presented by: Powles T, IMvigor211.

3

OS by PD-L1 IC Status



OS Analysis: ITT Population



Unstratified HRs are displayed. Reprinted in part from *The Lancet*, Powles T, et al. 2017 Dec 18. [Epub]. © 2017, with permission requested from Elsevier.

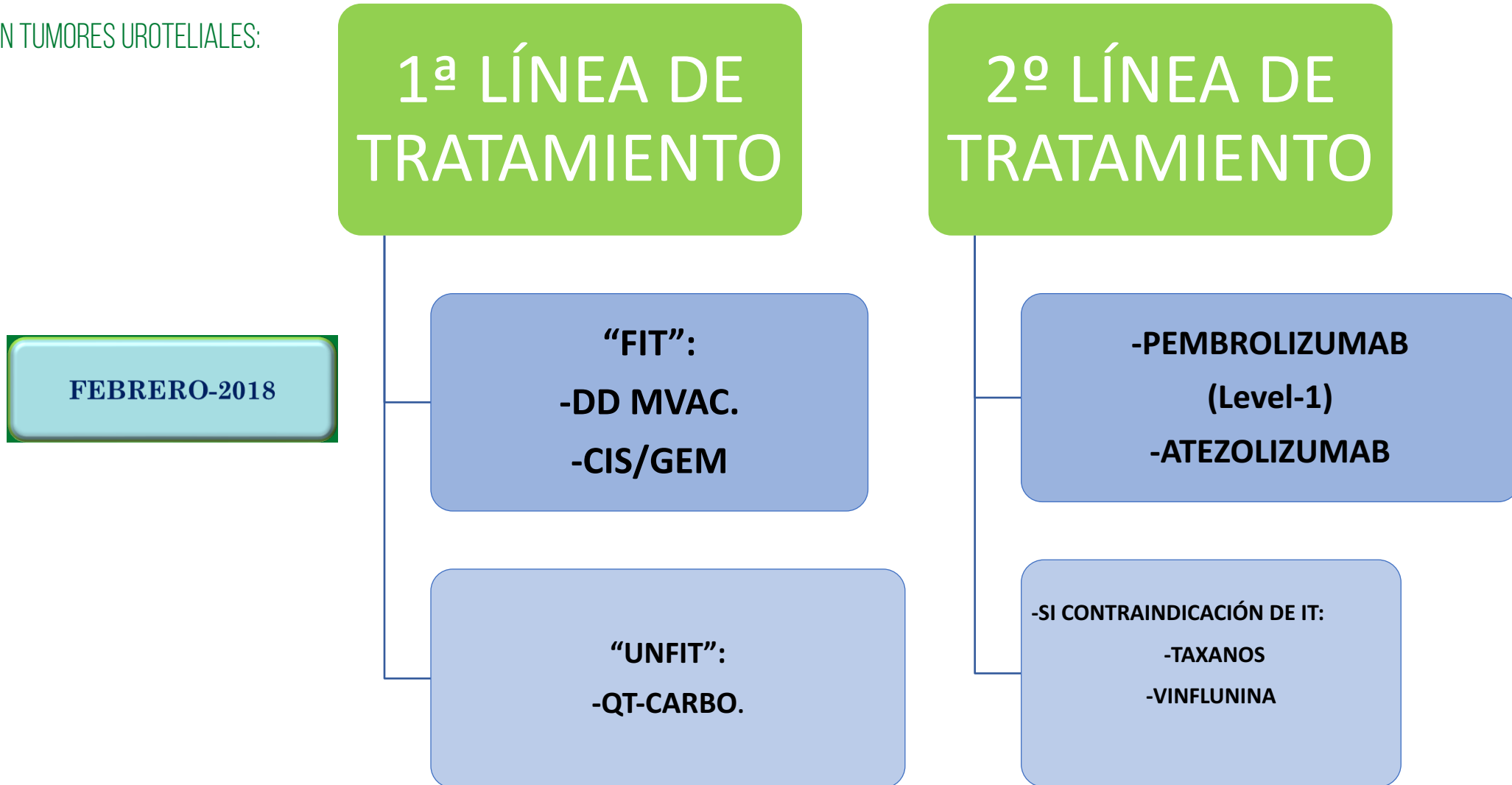
PRESENTED AT: **2018 Genitourinary Cancers Symposium | #GU18**

Presented by: Powles T, IMvigor211.

6

CONCLUSIONES
TRATAMIENTO DE CÁNCER UROTELIAL
METASTÁSICO/IRRESECABLE

PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES:
ENFERMEDAD METASÁSICA



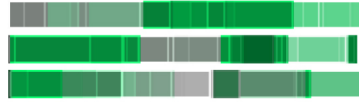


PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: 1ª LÍNEA TRATAMIENTO

Table 3. First-line phase II and III trials in la/mUC.

Trial	Phase	Regimen (s)	Number of patients	Median follow-up (months)	Median PFS (months)	Median OS (months)	ORR (%)
Imvigor210	II	Atezolizumab	119	17.2	2.7	15.9	23
KEYNOTE-052	II	Pembrolizumab	370	56.3	2.5	11.3	28.6
Imvigor130	III	Gemcitabine/Platinum + Atezolizumab	451	11.8	8.2	16.0	47
		Atezolizumab	362		not reported	15.7	23
		Gemcitabine/Platinum	400		6.3	13.4	44
KEYNOTE-361	III	Gemcitabine/Platinum	352	31.7	7.1	14.3	44.9
		PembrolizumabGemcitabine/Platinum +	307		3.9	15.6	30.3
		Pembrolizumab	351		8.3	17	54.7
LEAP-011	III	Pembrolizumab	223	7	4.0	13.8	26.5
		Pembrolizumab + Lenvatinib	218	5.9	4.2	11.2	31.2
DANUBE	III	Durvalumab/Tremelimumab	342	41.2	3.7	15.1	36
		Durvalumab	346		2.3	13.2	26
		Gemcitabine/Platinum	344		6.7	12.1	49
JAVELIN Bladder 100	III	Gemcitabine/Platinum Avelumab	350	38	5.5	23.8	9.7
		Gemcitabine/Platinum BSC	350		2.1	15.0	1.4

-La Inmunoterapia en 1ª L junto con QT NO es superior en SG a QT sólo.
-El gran paradigma de la INMUNOTERAPIA en 1º L es el MANTENIMIENTO con AVELUMAB



PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES

JAVELIN Bladder 100: Avelumab de mantenimiento

Diseño del estudio:

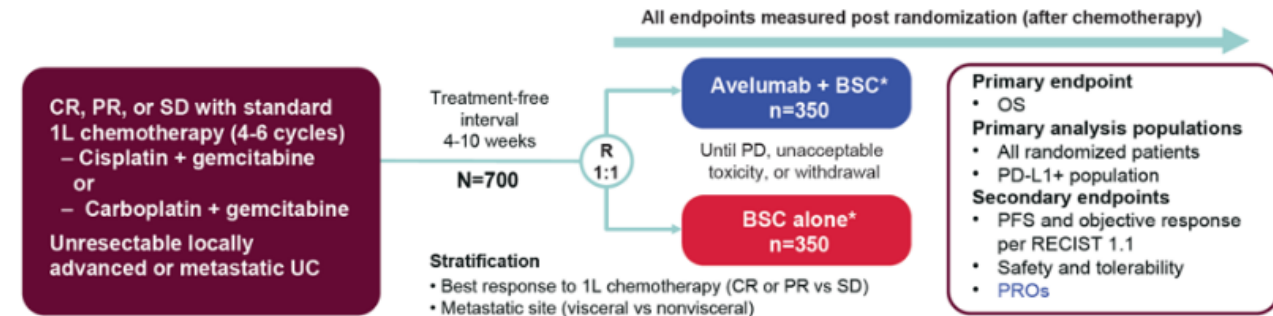
- Ensayo fase III, **700 pacientes** con cáncer urotelial avanzado/metastásico.
- Tras **4–6 ciclos QT basada en platino**, pacientes con **control de enfermedad** pueden recibir **avelumab de mantenimiento**.
- Aleatorizados 1:1 a:
 - **Avelumab 10 mg/kg cada 2 semanas**
 - **Mejor cuidado de soporte (BSC)**

Resultados de eficacia:

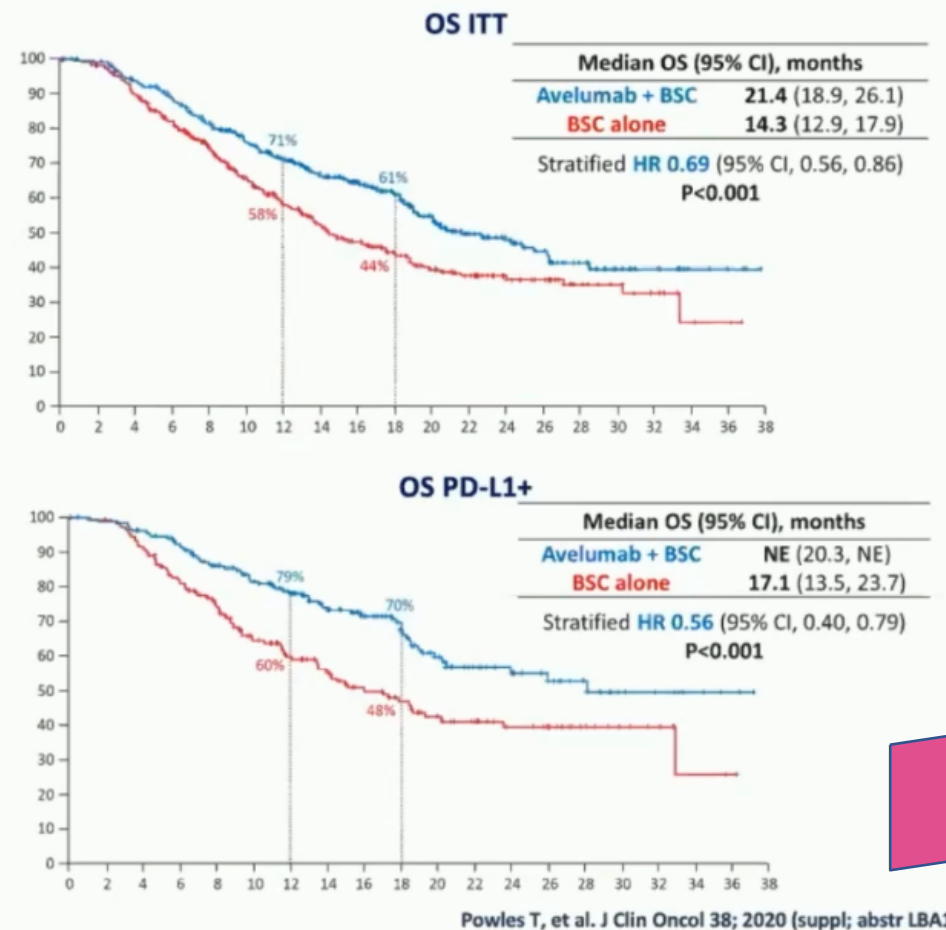
- **Supervivencia global (SG) mediana:**
 - **23,8 vs 15,0 meses** (HR 0,76; p = 0,0036)
- En población **PD-L1 positiva:**
 - **30,9 vs 18,5 meses** (HR 0,69; p = 0,0064)

Seguridad:

- **Cualquier grado:** 98%
- **Grado ≥3:** 47,4%
- **irAE:** 29,4% (mayoría trastornos tiroideos), 7% grado ≥3



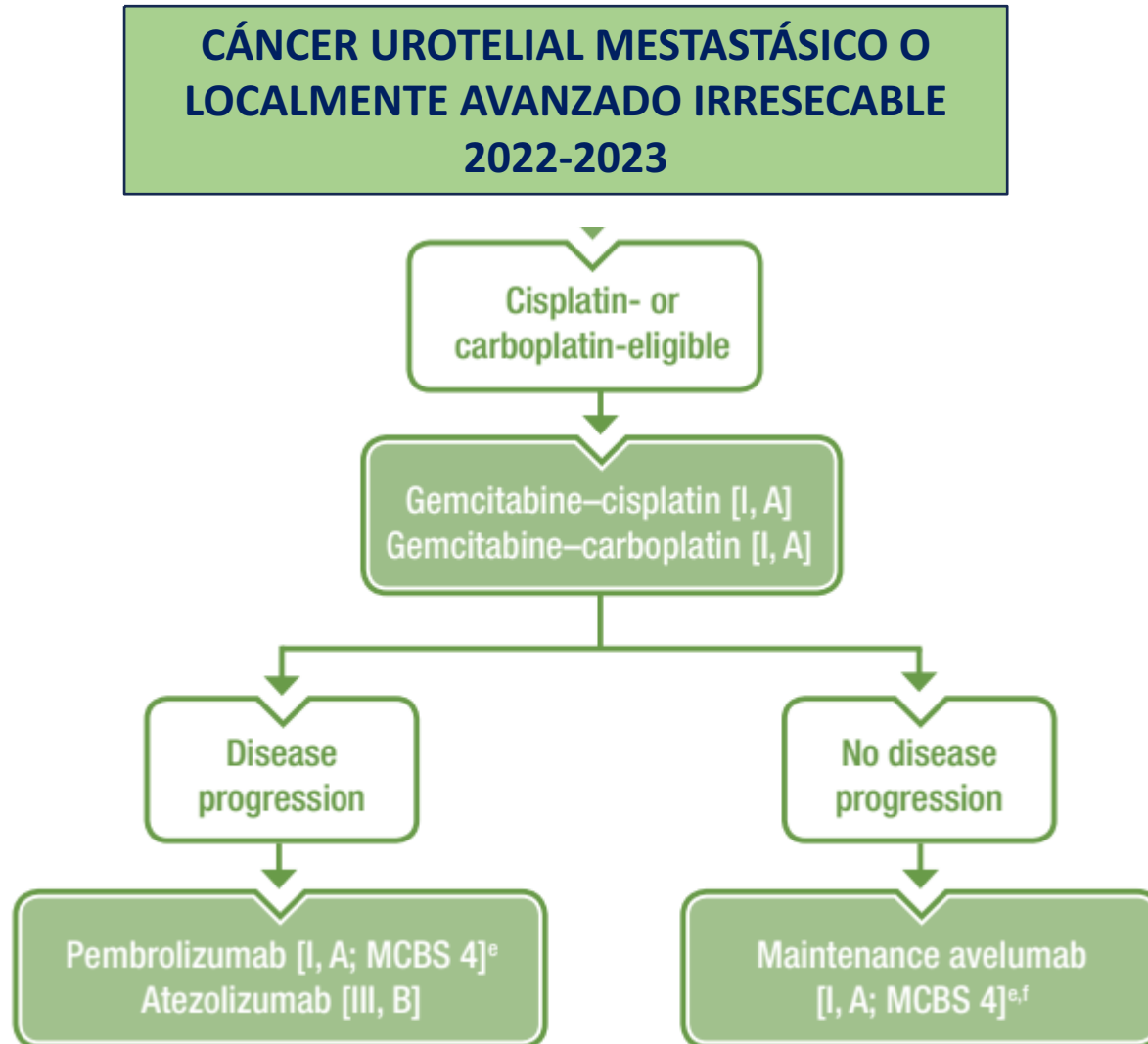
Advanced disease



JAVELIN-100

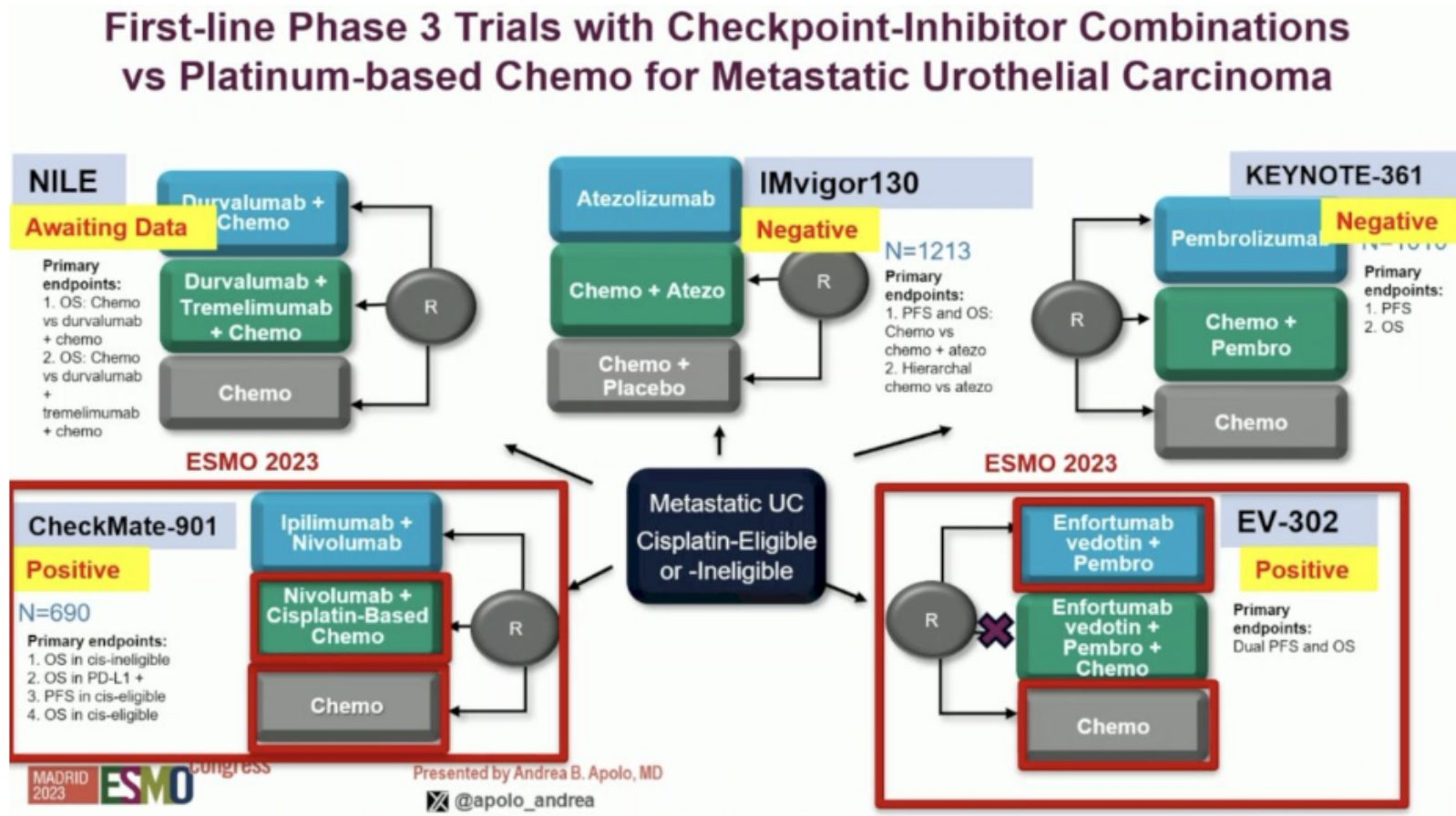


PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: ENFERMEDAD METASTÁSICA.





PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: ENFERMEDAD METASTÁSICA.





PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: ENFERMEDAD METASTÁSICA. CHECKMATE-901

Study design

• NIVO+GC vs GC in cisplatin-eligible patients^a

Key inclusion criteria

- Age ≥ 18 years
- Previously untreated unresectable or mUC involving the renal pelvis, ureter, bladder, or urethra
- Cisplatin eligible
- ECOG PS of 0-1

Stratification factors:

- Tumor PD-L1 expression (≥ 1% vs < 1%)
- Liver metastases (yes vs no)

Combination phase

N = 304

- NIVO 360 mg on D1
- Gemcitabine 1000 mg/m² on D1/D8
- Cisplatin 70 mg/m² on D1 Q3W (up to 6 cycles)^b

3 weeks

Monotherapy phase

NIVO 480 mg Q4W (until progression, unacceptable toxicity, withdrawal, or up to 24 months^c)

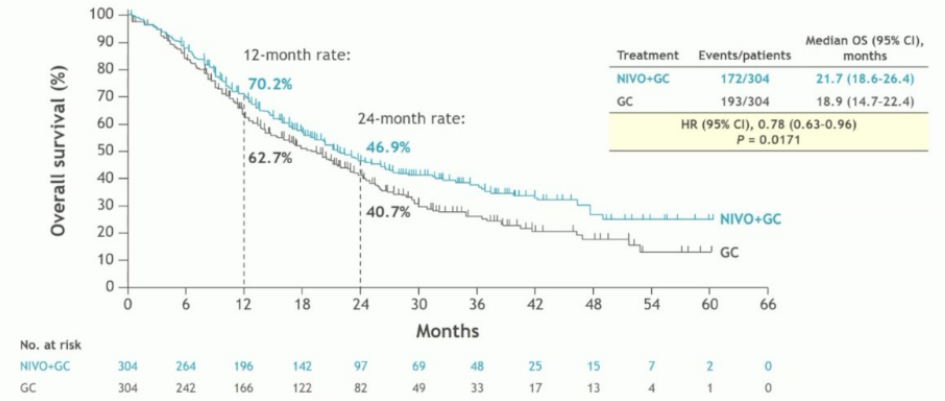
Median (range) study follow-up: 33.6 (7.4-62.4) months

Primary endpoints: OS, PFS per BICR
Key secondary endpoints: OS and PFS per BICR by PD-L1 ≥ 1%,^d HRQoL
Key exploratory endpoints: ORR per BICR, safety

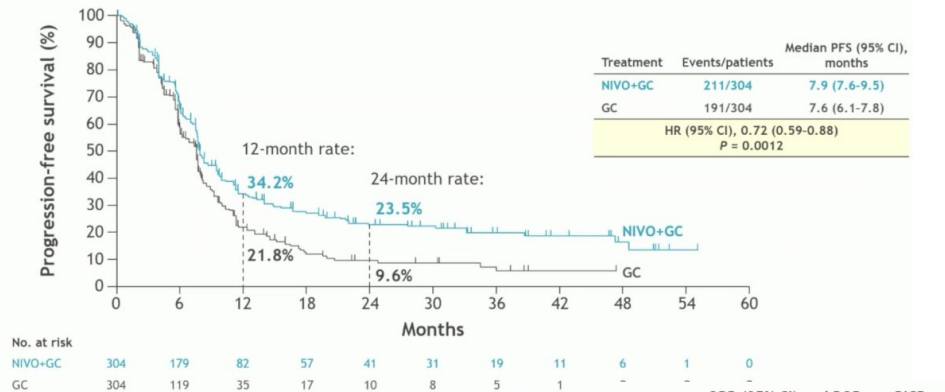
Current analysis includes: baseline characteristics, ORR, OS, and PFS in all randomized LN only patients

^aFurther CheckMate 901 trial design details are available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036098>. ^bPatients who discontinued cisplatin could be switched to gemcitabine-carboplatin for the remainder of the platinum doublet cycles (up to 6 in total). ^cA maximum of 24 months from first dose of NIVO administered as part of the NIVO+GC combination. ^dPD-L1 status was defined by the percentage of positive tumor cell membrane staining in a minimum of 100 tumor cells that could be evaluated with the use of the PD-L1 IHC 28-8 pharmDx immunohistochemical assay (Dako, Santa Clara, CA).

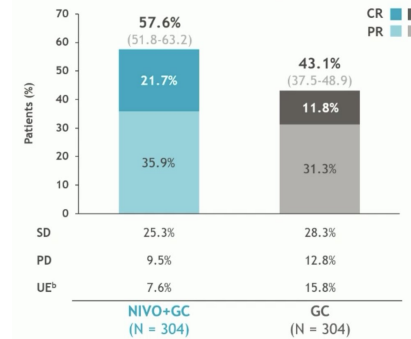
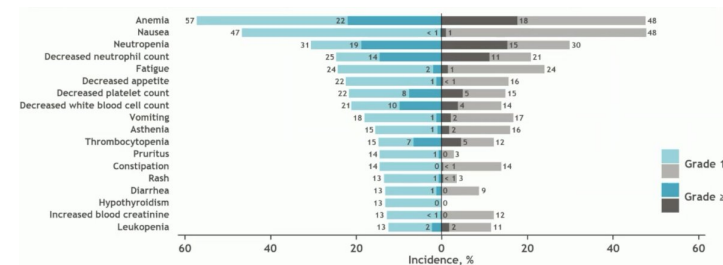
OS (primary endpoint)



PFS per BICR (primary endpoint)



ORR (95% CI) and BOR per BICR^a



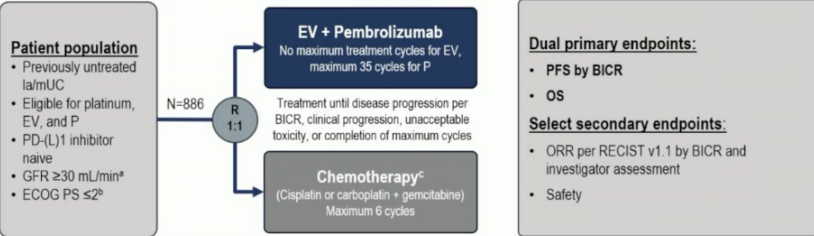
CHECKMATE-901: CONCLUSIONES.

- Mejora significativa de OS y PFS en 1ª línea
- ↑ ORR y RC, más profundas y duraderas.
- Sin nuevas toxicidades y calidad de vida preservada
- Primer ICI + QT en 1ª línea con beneficio en OS
- Nuevo estándar de tratamiento



PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: ENFERMEDAD METASTÁSICA. EV-302/KEYNOTE-A39

EV-302/KEYNOTE-A39 (NCT04223856)



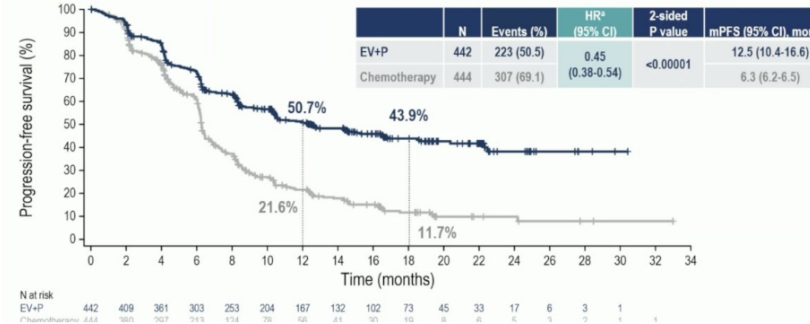
Stratification factors: cisplatin eligibility (eligible/ineligible), PD-L1 expression (high/low), liver metastases (present/absent)

Cisplatin eligibility and assignment/dosing of cisplatin vs carboplatin were protocol-defined; patients received 3-week cycles of EV (1.25 mg/kg, IV) on Days 1 and 8 and P (200 mg, IV) on Day 1

Statistical plan for analysis: the first planned analysis was performed after approximately 526 PFS (final) and 356 OS events (interim); if OS was positive at interim, the OS interim analysis was considered final

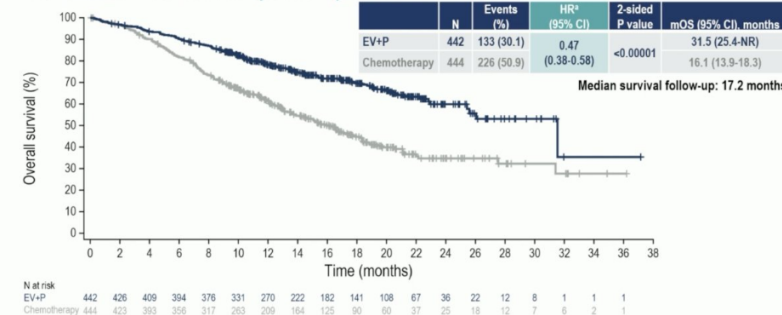
Progression-Free Survival per BICR

Risk of progression or death was reduced by 55% in patients who received EV+P



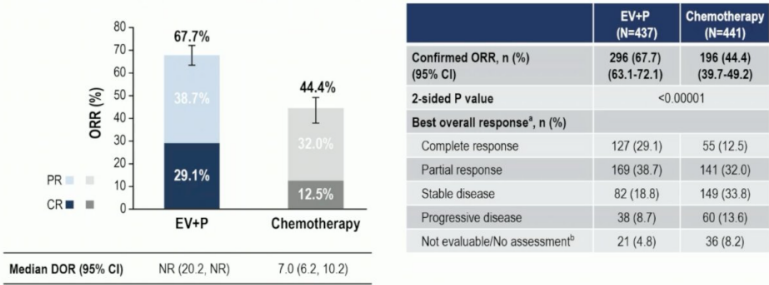
Overall Survival

Risk of death was reduced by 53% in patients who received EV+P



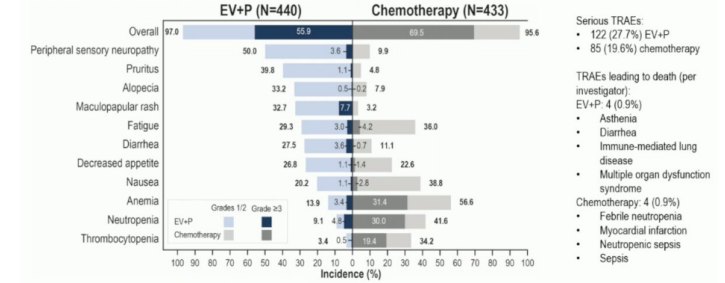
Confirmed Overall Response per BICR

Significant improvement in objective response rate was observed with EV+P



Treatment-Related Adverse Events

Grade ≥ 3 events were 56% in EV+P and 70% in chemotherapy



Serious TRAEs

- 122 (27.7%) EV+P
- 85 (19.6%) chemotherapy

TRAEs leading to death (per investigator):

- EV+P: 4 (0.9%)
- Asthenia
- Diarrhea
- Immune-mediated lung disease
- Multiple organ dysfunction syndrome
- Chemotherapy: 4 (0.9%)
- Febrile neutropenia
- Myocardial infarction
- Neutropenic sepsis
- Sepsis

The most common EV TRAEs were skin reactions, peripheral neuropathy, ocular disorders, and hyperglycemia.

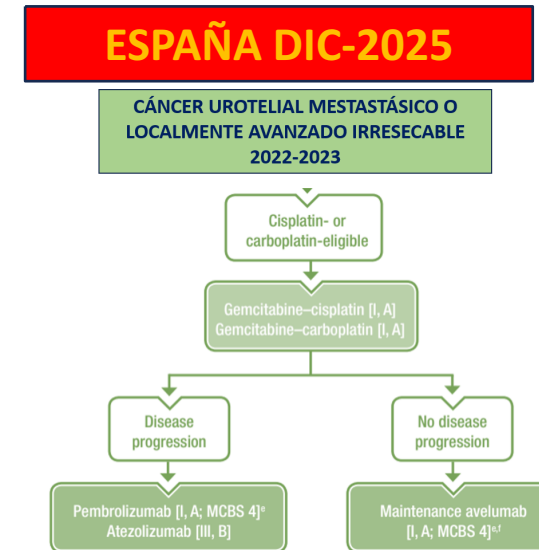
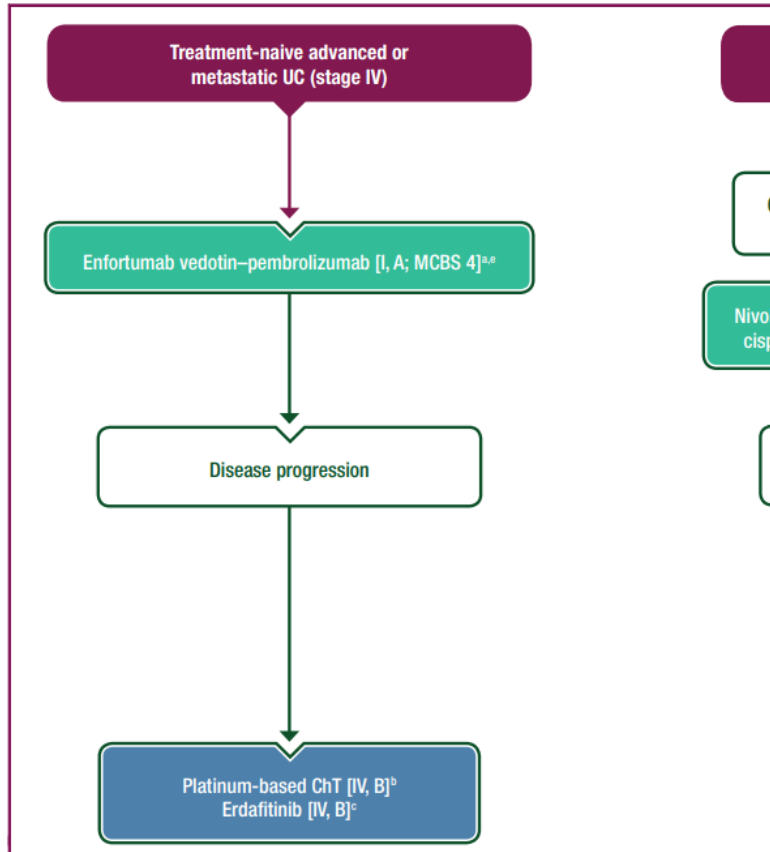
EV-302 / KEYNOTE-A39 :Conclusions

- \uparrow OS vs quimioterapia con platino (1^a línea)
- EV + P superior a quimioterapia
- PFS: HR 0,45.OS: HR 0,47.PFS y OS \approx x2
- ORR: 68%, 30% RC.
- Beneficio consistente en subgrupos
- Seguridad manejable
- Nuevo estándar 1^a línea**



PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: ENFERMEDAD METASTÁSICA. MARZO-2024

Annals of Oncology





PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: ENFERMEDAD LOCALIZADA

2021

CA. VEJIGA
MÚSCULO
INVASIVO
(CVMI)

CRITERIOS GALSKIN

UNFIT CISPLATINO

FIT CISPLATINO

NEOADYUVANCIA: SG 5%
ADYUVANCIA: SG 6%

CISTECTOMÍA +
OBSERVACIÓN

★
NEOADYUVANCIA
QT+
CISTECTOMÍA +
OBSERVACIÓN

CISTECTOMÍA +
ADYUVANCIA
QT

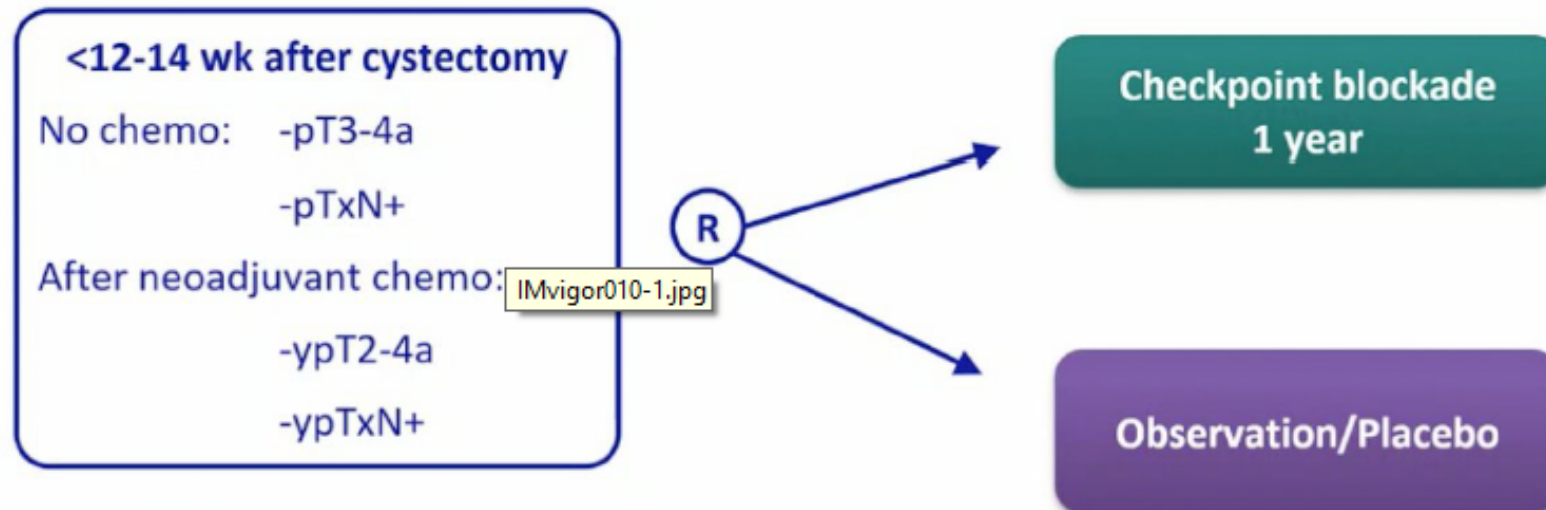


TRATAMIENTO ADYUVANTE: INMUNOTERAPIA

Looking at adjuvant immunotherapy studies in bladder cancer, there have been three assessing DFS, including :

- IMvigor010 (atezolizumab).
- CheckMate 274 (nivolumab).
- Ambassador (pembrolizumab).

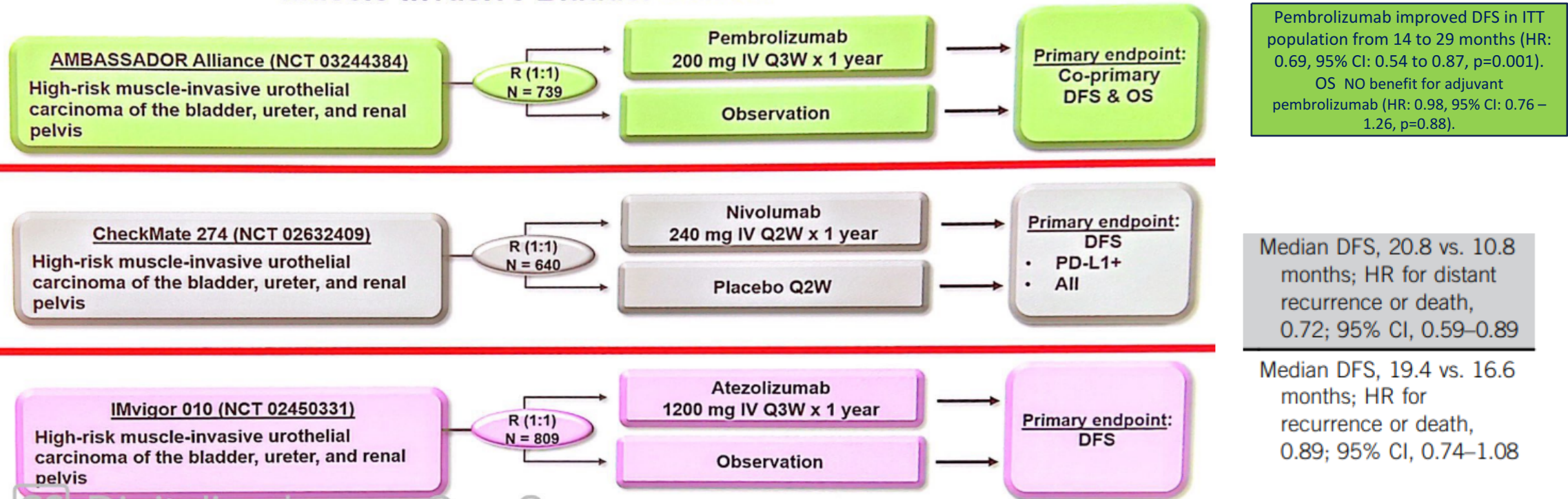
All these trials had a similar trial design:





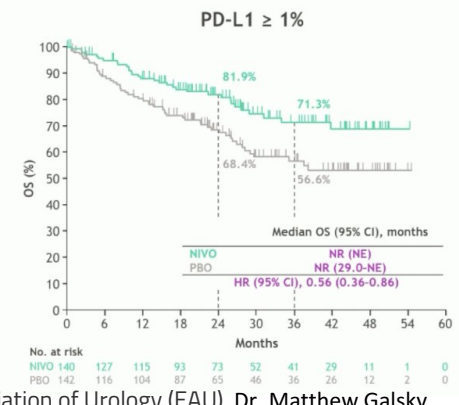
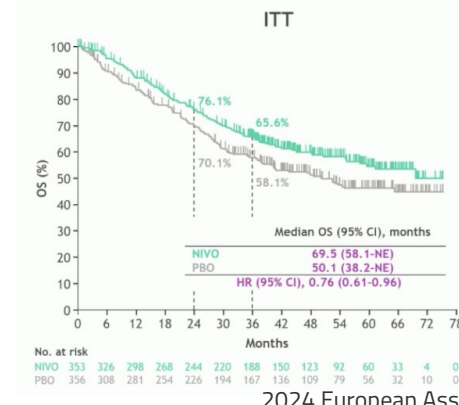
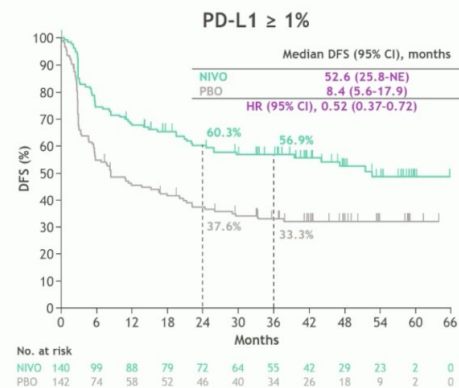
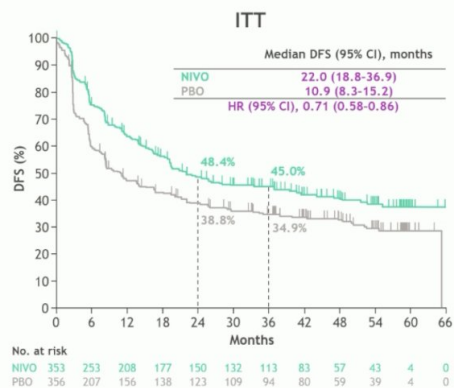
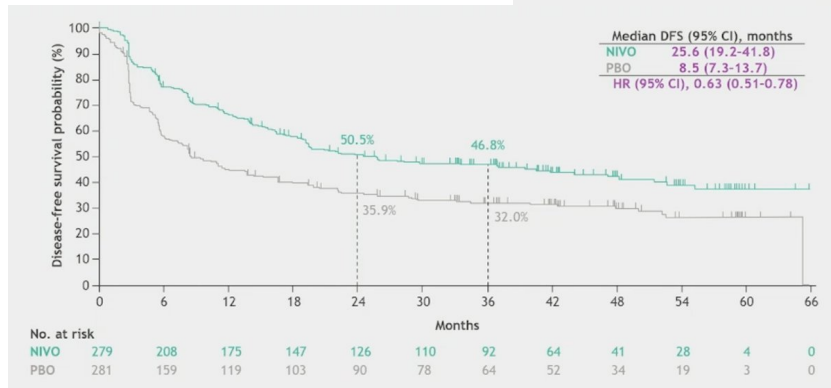
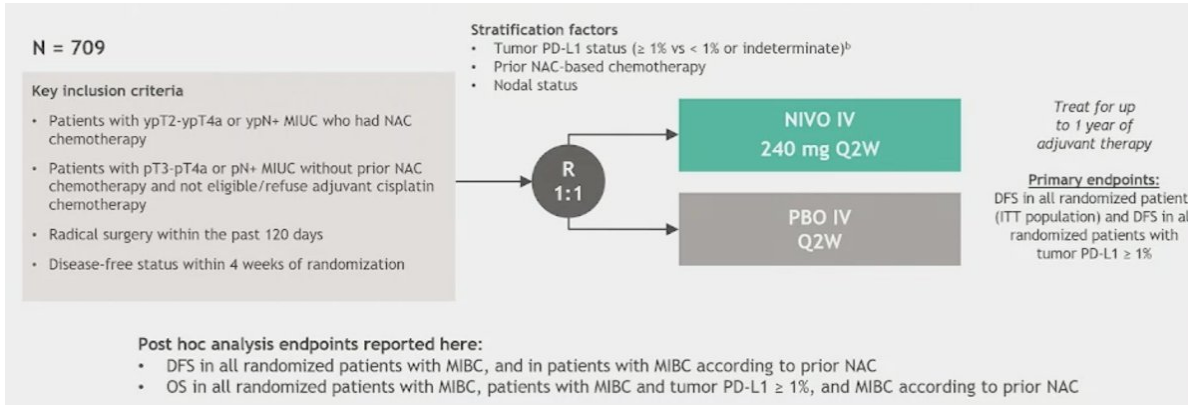
PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: OTROS ESCENARIOS ENFERMEDAD LOCALIZADA

Phase III Checkpoint-Inhibitor Adjuvant Trials in Muscle-Invasive Bladder Cancer



CS Digitalizada com CamScanner

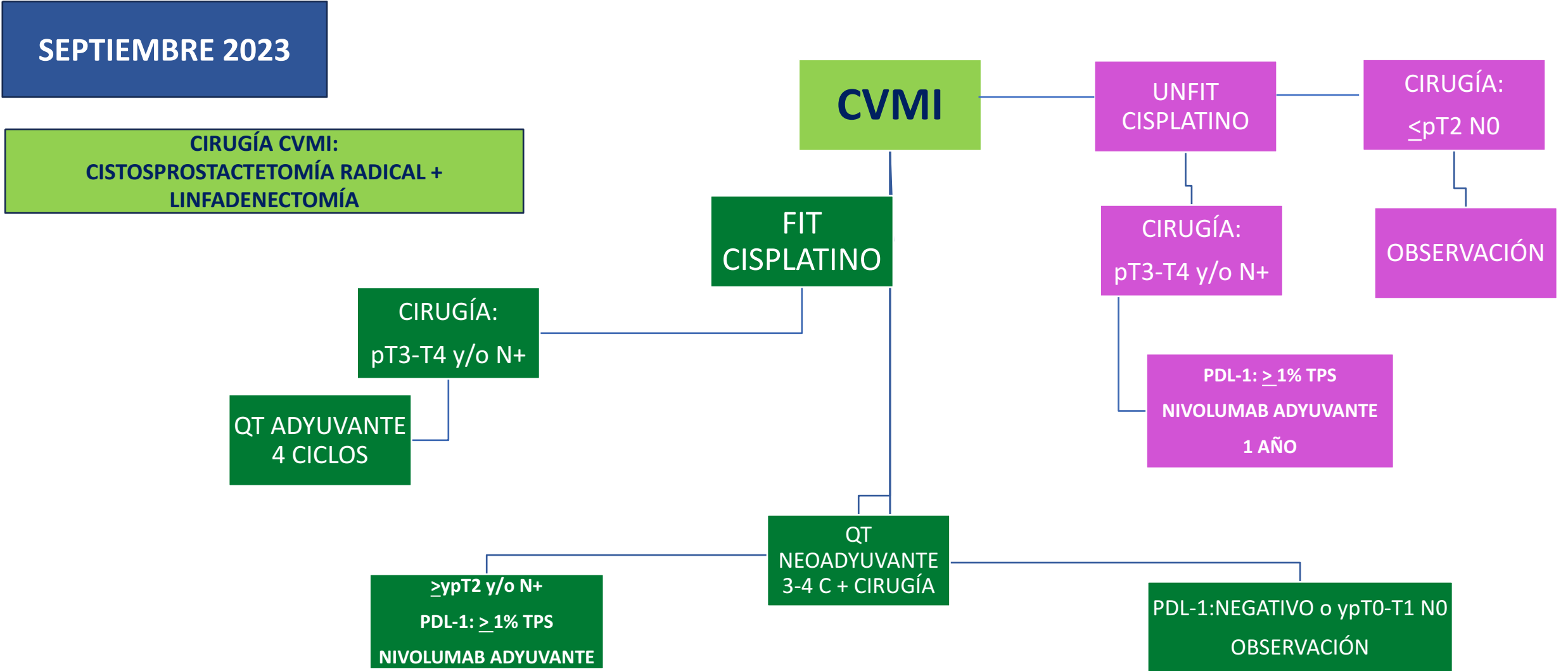
PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: ADYUVANCIA. CHECKMATE 274





PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: ENFERMEDAD LOCALIZADA

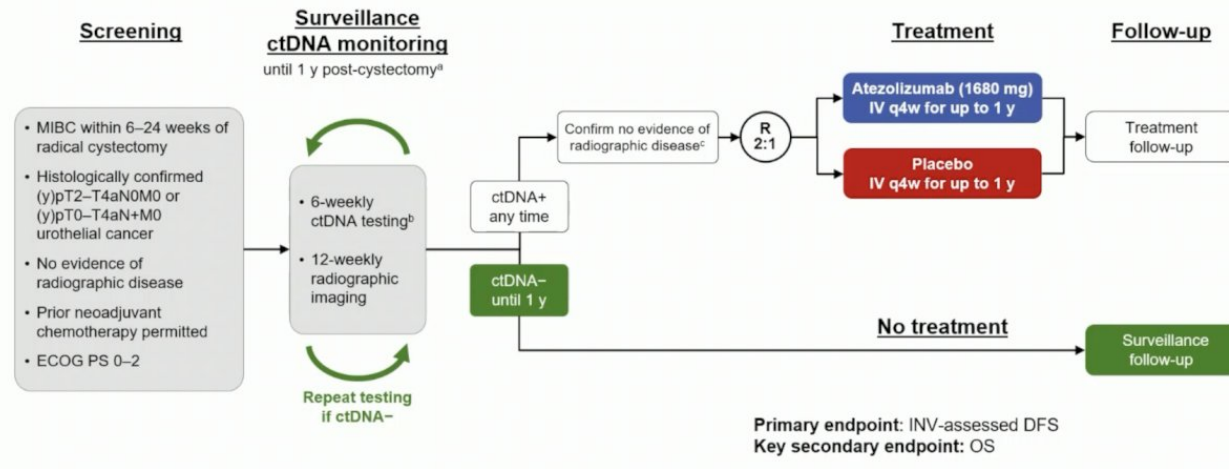
SEPTIEMBRE 2023





PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: ADYUVANCIA. INVIGOR 011

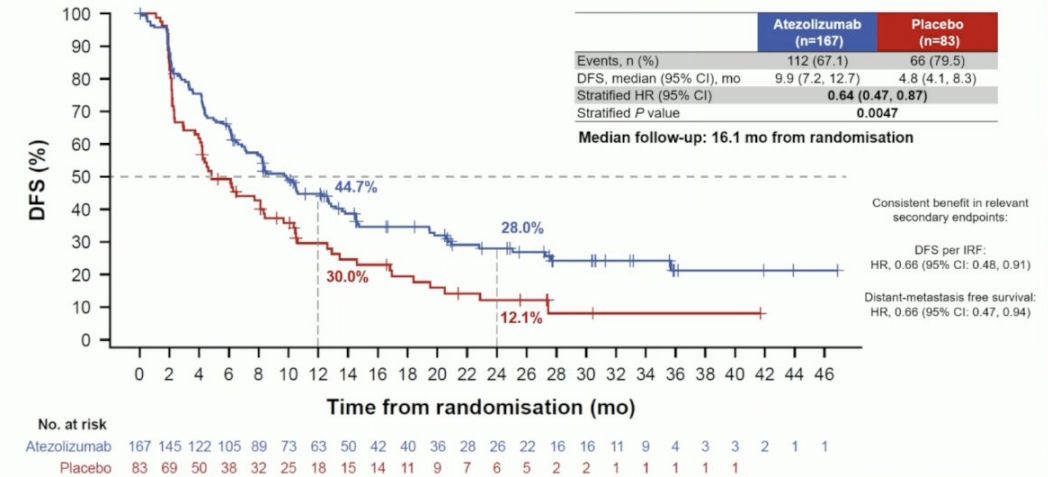
IMvigor011 study design



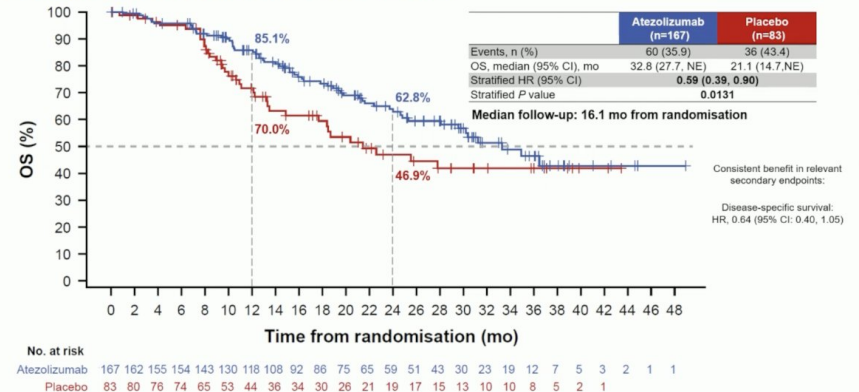
CONCLUSIÓN:

- Atezolizumab adyuvante mejora DFS y OS en pacientes ctDNA+
- ctDNA define el riesgo más allá del estadio patológico.
- ctDNA– persistente → bajo riesgo de recaída y muerte
- Perfil de seguridad favorable
- ctDNA permite seleccionar tratamiento adyuvante y evitar sobretratamiento

INV-assessed DFS in patients who tested ctDNA+



OS in patients who tested ctDNA+





PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: NEOADYUVANCIA

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE: pT0 IO

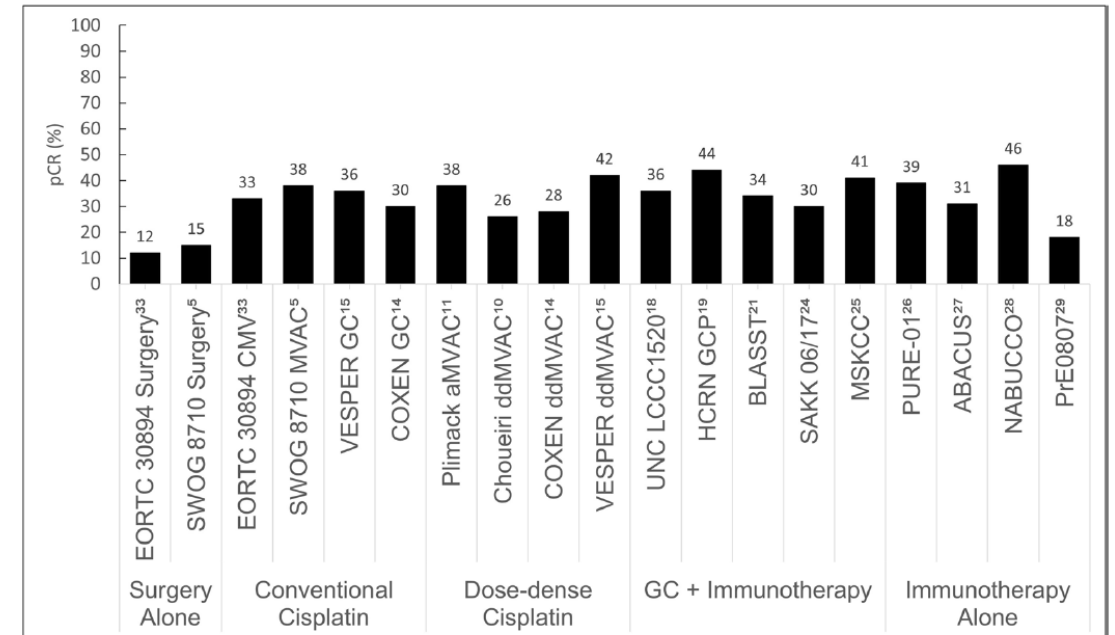
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE: pT0 con QT vs QT+IO

514

Current Oncology Reports (2023) 25:511–520

	Atezolizumab ¹⁶	Pembrolizumab ^{15,26}	Nivolumab + Ipilimumab ^{33,34}	Durvalumab + Tremelimumab ^{31,32}
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) (%)	31%	37%	46%	37.5%

Fig. 1 This demonstrates the rates of pathological complete response for recent neoadjuvant trials by category for muscle-invasive bladder cancer. *GC*, gemcitabine plus cisplatin; *pCR*, pathologic complete response





PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: TRATAMIENTO PERIOPERATORIO

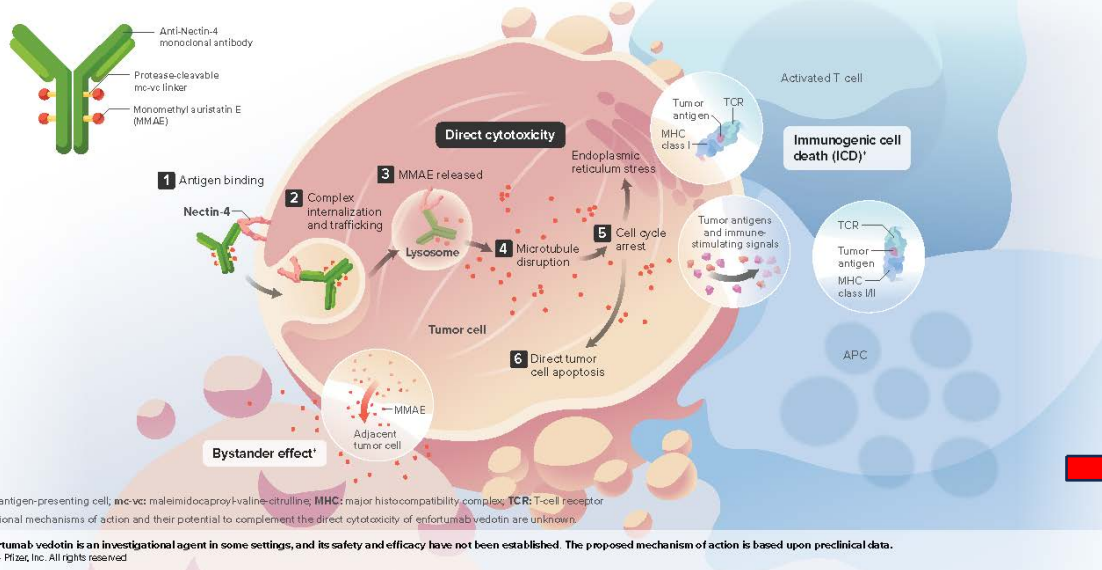
COMBO
QT+IO
EV+IO

CISTECTOMÍA

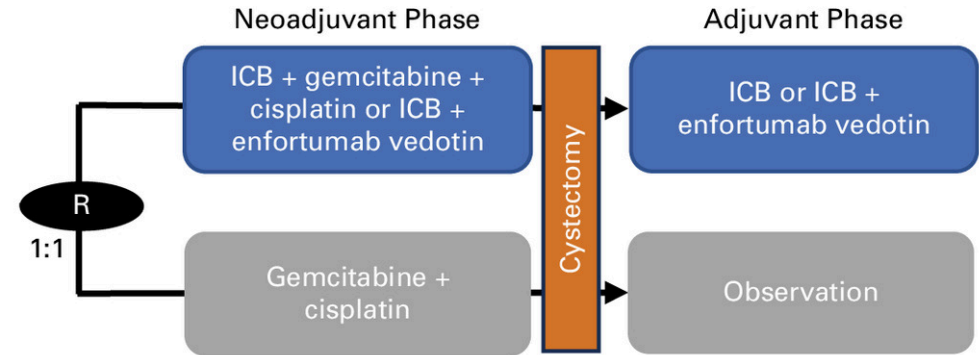
IO
EV+IO

ENFORTUMAB VEDOTIN

Proposed mechanism of action of an antibody–drug conjugate directed to Nectin-4*

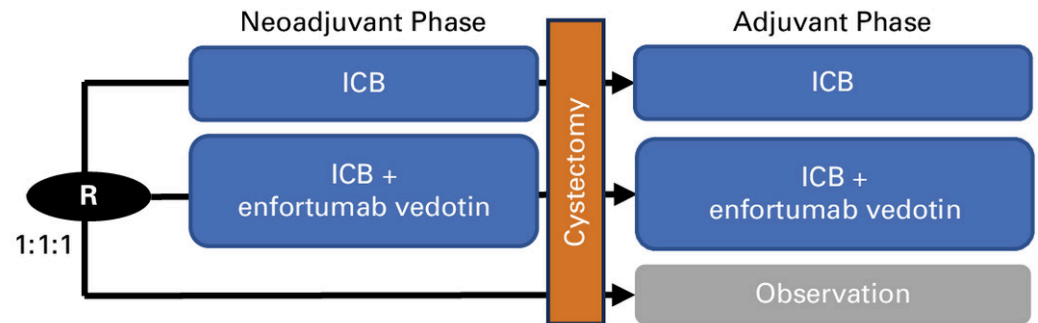


A



ENERGIZE (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03661320): gemcitabine + cisplatin ± nivolumab ± IDO1i
 NIAGARA (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03732677): gemcitabine + cisplatin ± durvalumab
 KEYNOTE-866 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03924856): gemcitabine + cisplatin ± pembrolizumab
 KEYNOTE-B15/EV-304 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT04700124): pembrolizumab + enfortumab vedotin v gemcitabine plus cisplatin

B



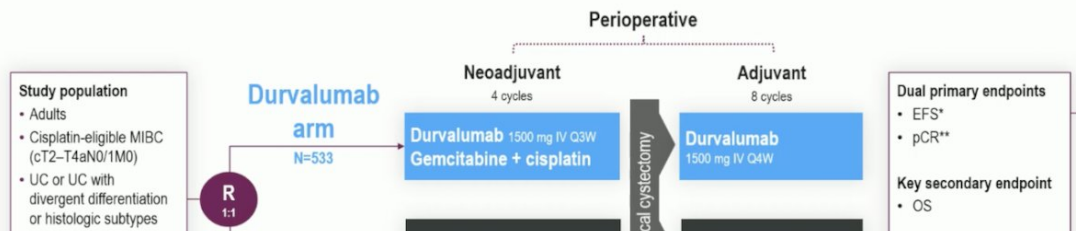
KEYNOTE-905/EV-303 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03924895): pembrolizumab + enfortumab vedotin or pembrolizumab v cystectomy alone
 VOLGA (ClinicalTrials.gov identifier: NCT04960709): durvalumab + tremelimumab + enfortumab vedotin or durvalumab + enfortumab vedotin v cystectomy alone



PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: PERIOPERATORIA

NIAGARA: Study Design

BARCELONA 2024 ESMO congress



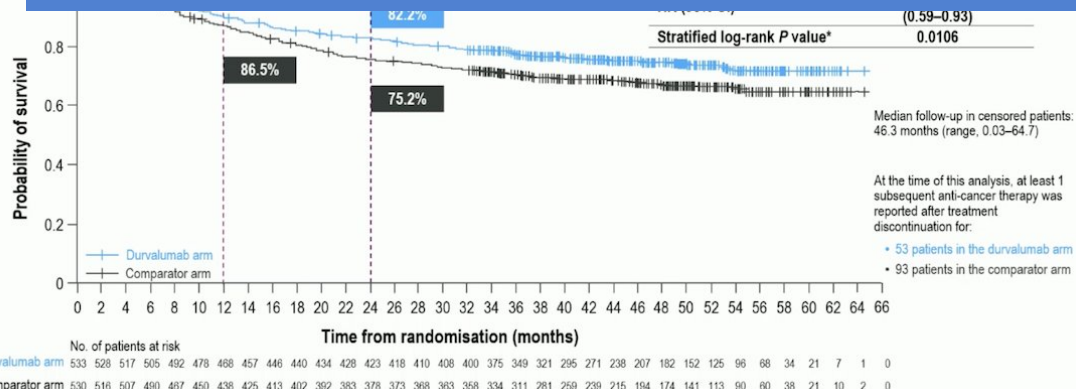
NIAGARA: Event-free Survival by Blinded Independent Central Review (ITT)

BARCELONA 2024 ESMO congress

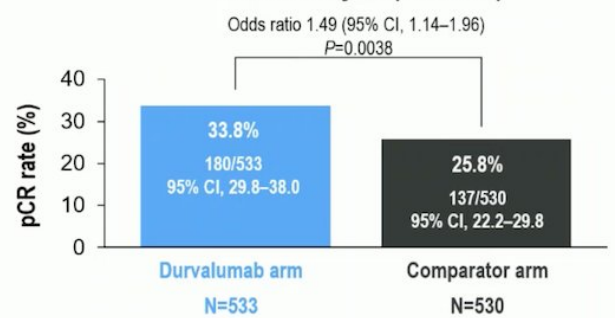


CONCLUSIONES NIAGARA:

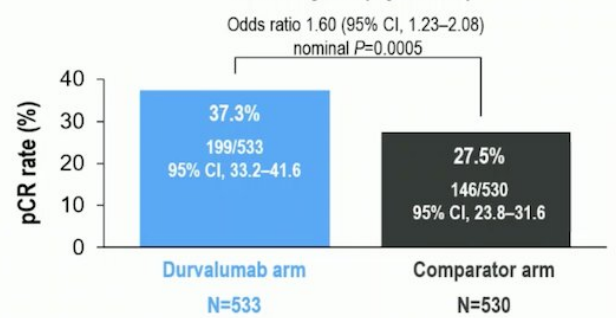
- **Nuevo Estándar de Tratamiento:** Combinación de Durvalumab y QT antes y después de la cirugía es nuevo referente para pacientes CVMI.
- **Resultados de Supervivencia:** Reducción **32%** en riesgo de eventos (progresión o recurrencia). Reducción **25%** en riesgo de muerte.
- **Seguridad y Tolerancia:** El tratamiento es seguro; añadir la inmunoterapia no aumentó drásticamente la toxicidad grave en comparación con la quimioterapia sola.
- **Viabilidad Quirúrgica:** La combinación **no interfirió** con la cirugía.



Formal analysis (Jan 2022)



Re-analysis (Apr 2024)



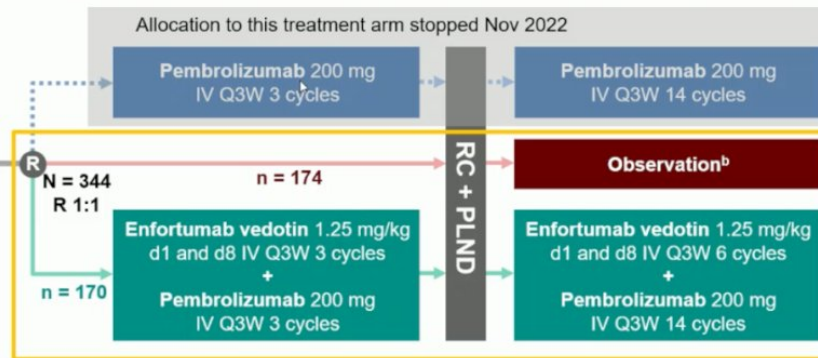


PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: PERIOPERATORIA. KEYNOTE 905/EV-303

KEYNOTE-905/EV-303 Study (NCT03924895)

- Key Eligibility Criteria**
- Adults with MIBC
 - Clinical stage T2-T4aN0M0 or T1-T4aN1M0 by central assessment
 - ≥50% Urothelial histology
 - Cisplatin-ineligible per Galsky criteria^a or cisplatin-declining
 - ECOG PS 0-2

- Stratification Factors**
- Cisplatin ineligibility (ineligible vs. eligible but declining)
 - Clinical stage (T2N0 vs. T3/T4aN0 vs. T1-4aN1)
 - Region (US vs. EU vs. Most of World)



Primary endpoint: Event-free survival (EFS) by BICR

Key secondary endpoints: OS and pathological complete response (pCR; pT0N0, i.e. absence of viable tumor in examined tissue from surgery) by central pathologist review

Other secondary endpoints include: Safety

Exploratory endpoints include: EFS by pCR status

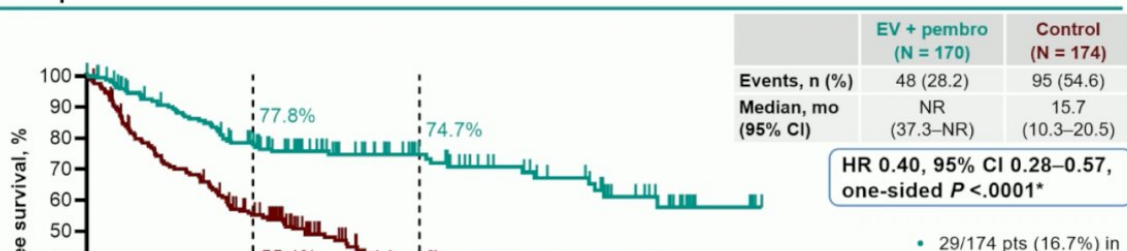
Baseline Characteristics

Characteristic, n (%)	EV + pembro (N = 170)	Control (N = 174)
Median age (range), years	74.0 (47–87)	72.5 (46–87)
≥65 to <75 years	63 (37.1)	77 (44.3)
≥75 years	78 (45.9)	68 (39.1)
Male	137 (80.6)	131 (75.3)
ECOG PS		
0	102 (60.0)	95 (54.6)
1	47 (27.6)	53 (30.5)
2	21 (12.4)	26 (14.9)
Region		
United States	21 (12.4)	23 (13.2)
European Union	78 (45.9)	77 (44.3)
Most of World	71 (41.8)	74 (42.5)
Cisplatin eligibility status (per Galsky criteria)		
Ineligible	142 (83.5)	139 (79.9)
Eligible but declining	28 (16.5)	35 (20.1)
PD-L1 combined positive score (CPS) ≥10^a	80 (47.1)	83 (47.7)
Tumor stage at baseline (centrally assessed using both pathology of TURBT specimen and imaging)^b		
T2N0	30 (17.6)	32 (18.4)
T3/T4aN0	133 (78.2)	132 (75.9)
T1-4aN1	7 (4.1)	10 (5.7)
Creatinine clearance		
≥60 mL/min	68 (40.0)	72 (41.4)
≥30 and <60 mL/min	102 (60.0)	101 (58.0)
<30 mL/min	0	1 (0.6)
Pure urothelial carcinoma histology	152 (89.4)	161 (92.5)

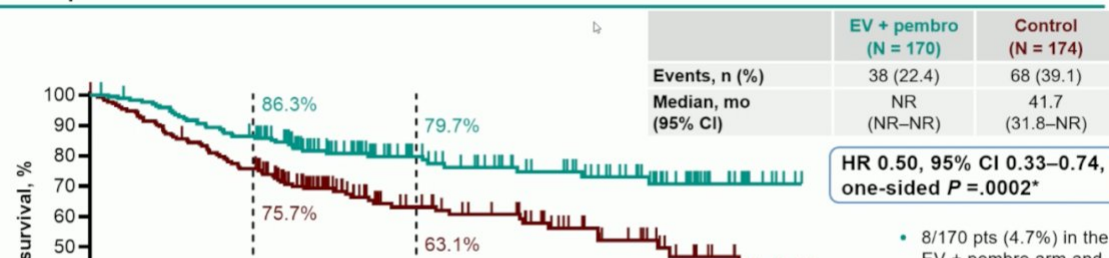


PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: PERIOPERATORIA. KEYNOTE 905/EV-303

Primary Endpoint: EFS^a by BICR ITT Population



Key Secondary Endpoint: OS ITT Population



CONCLUSIONES: KEYNOTE 905/EV-303

- Enfortumab Vedotin (EV) + Pembrolizumab mejoró significativamente EFS, OS y pCR en pacientes unfit-cisplatino o que lo han rechazado.
- El esquema perioperatorio de EV + Pembrolizumab **no comprometió la capacidad de realizar la cirugía con intención curativa.**
- El perfil de seguridad fue manejable y similar a la experiencia previa, sin que se observaran nuevas alertas.
- EV + Pembrolizumab perioperatorio podría representar un **nuevo estándar de tratamiento** para esta población con altas necesidades médicas.

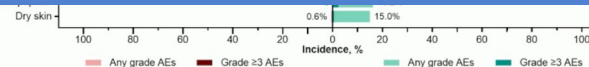
No. at Risk
EV + pembro
Control

Key S
ITT Po

pCR, % (95% CI)



• Pts who did not undergo surgery, including those with clinical complete response after neoadjuvant therapy, were considered non-responders

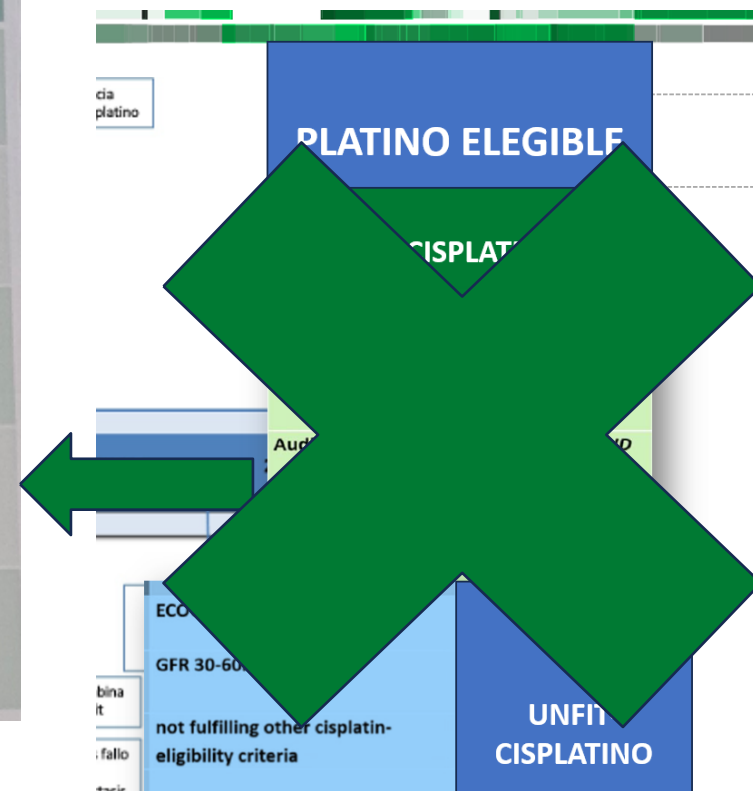




PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: TRATAMIENTO PERIOPERATORIO

Phase III Perioperative Studies in Muscle Invasive Bladder Cancer all include pre/postop checkpoint*

NCT	Agent / Title	Update
NCT03924856 N=870	Perioperative (pre/post) Pembrolizumab + NAC Vs NAC for Cisplatin-eligible MIBC KEYNOTE-866	Maturing
NCT03924895 N=857	A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy With Perioperative(pre/post) Pembrolizumab and Cystectomy With Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab Versus Cystectomy Alone (KEYNOTE-905/EV-303)	Maturing
NCT03661320 N=1200	Chemotherapy Alone Versus Chemotherapy Plus Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205 , Followed by Continued Therapy After Surgery With Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205 in Participants With Muscle Invasive Bladder Cancer	Maturing
NCT04700124 N= 784	Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (pre/post) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer EV-304	Maturing
NCT04960709 N=830	Durvalumab +Tremelimumab + Enfortumab Vedotin or Durvalumab + Enfortumab Vedotin (pre/post) for Perioperative Treatment in Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer Ineligible for Cisplatin or Who Refuse Cisplatin	Recruiting





PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: CVNMI

- El NMIBC es una enfermedad heterogénea que se clasifica según el riesgo de recurrencia y progresión a MIBC.
- El tratamiento estándar incluye RTUV seguida de tratamiento intravesical (quimioterapia o inmunoterapia).
- El BCG es el tratamiento adyuvante de referencia para NMIBC de alto riesgo y también se recomienda en riesgo intermedio.
- El BCG fue introducido en 1976 y es la forma más antigua de inmunoterapia intravesical.
- Su máxima eficacia se obtiene con inducción de 6 semanas y mantenimiento trisemanal (LAM-SWOG 2000) durante 2 años.
- Se han intentado modificar dosis y número de instilaciones para reducir toxicidad.

Risk category	NICE definition ^{iv}	EAU definition ^v	AUA definition ^{vi}
Low	<ul style="list-style-type: none"> • Solitary • pTaG1 <3cm's • pTaG2 LG • PUNLMP 	<ul style="list-style-type: none"> • Solitary • <3cm's • LG pTa • pTaG1 • PUNLMP 	<ul style="list-style-type: none"> • Solitary • <3cm's • LG Ta • PUNLMP
Intermediate	All tumours not defined as low/high risk	All tumours not defined as low/high risk	<ul style="list-style-type: none"> • LG Ta recurrence <1 year • Multifocal LG Ta • Solitary LG Ta >3cm's • HG Ta <3cm's • LG T1
High	<ul style="list-style-type: none"> • pTaG3 • Any T1 • pTis (Cis) • Aggressive variants of urothelial carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Any T1 • pTaG3 • HG • Carcinoma in situ (CIS) • Multiple, recurrent and large (>3cm's) pTa G1/G2/LG tumors 	<ul style="list-style-type: none"> • HG T1 • Any recurrence HG Ta • HG Ta >3cm's/multifocal • Any CIS • Any BCG failure in HG patient • Any variant histology

Definición de NMIBC no respondedor a BCG (BCG-unresponsive):

- T1 de alto grado (HG T1) en la 1ª evaluación tras la inducción con BCG (al menos 5 de 6 dosis).
- Ta/T1 de alto grado persistente o recurrente dentro de los 6 meses posteriores a un tratamiento adecuado con BCG.
- Carcinoma in situ (CIS) persistente o recurrente dentro de los 12 meses posteriores a un tratamiento adecuado con BCG.

❖ Se define BCG adecuado como la administración de al menos 5 de 6 dosis del esquema de inducción, más 2 de 3 dosis de mantenimiento, o bien 2 de 6 dosis en un segundo ciclo de inducción.



PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: CVNMI

POTOMAC

High grade Ta
T1
And/or CIS
Multiple and recurrent and
large with largest tumor ≥ 3
cm

**Durvalumab 1500 mg IV
q4wk x 13 cycles**

ALBAN

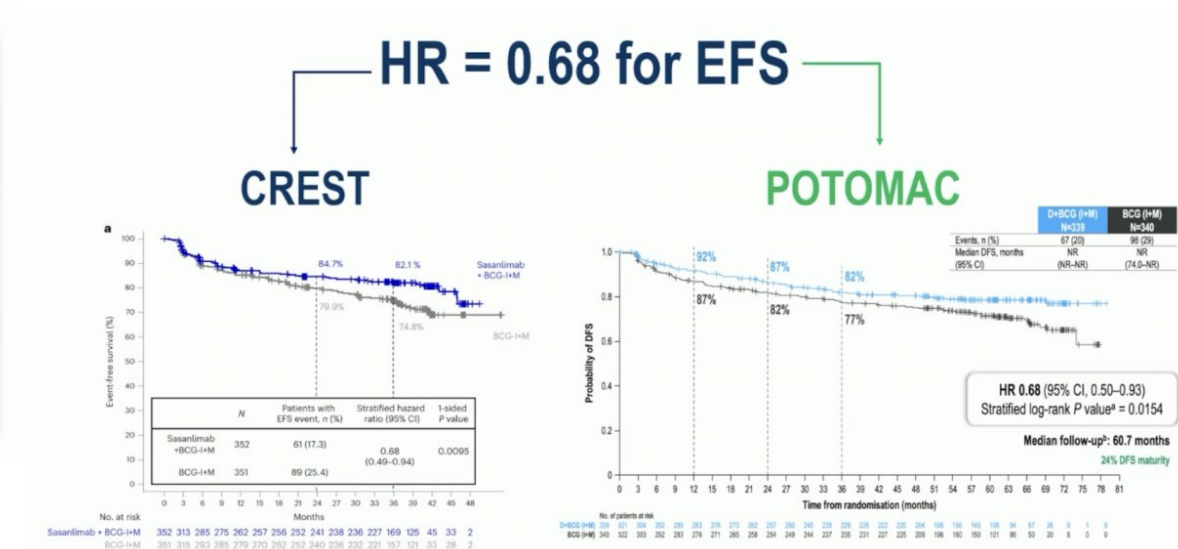
High grade Ta
T1
And/or CIS

**Atezolizumab 1200 mg
IV q3k x 18 cycles**

CREST

High Grade Ta
T1
And/or CIS

**Sasanlimab 300 mg SC
q4wk x 25 cycles**



	POTOMAC		ALBAN		CREST	
	D/I/M	I/M	A/I/M	I/M	S/I/M	I/M
2-year EFS (%)	87	82	81	82	85	80
3-year EFS (%)	82	77	79	79	82	75
HR	0.68 (0.5-0.93)		0.98 (0.71-1.36)		0.68 (0.49-0.94)	
3-year ΔEFS	5%		0%		7%	

CONCLUSIONES:

- La adición de durvalumab o sasanlimab en pacientes de alto riesgo mejora EFS 3 años en un 5–7%, con 20–30% de toxicidades de grado 3.
- Es necesario sopesar las toxicidades, tanto a corto como a largo plazo, frente al grado de beneficio y la posibilidad de terapias de rescate.



PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: BIOMARCADORES.

- No disponemos de **biomarcadores predictivos de respuesta** Inmunoterapia en el cáncer urotelial.
- Mutaciones FGFR-3, tratamiento erdafitinib, anti-FGFR , en 2^a-3^a L de enfermedad metastásica.
- PDL-1 TPS >1%, adyuvancia nivolumab.
- ctDNA, biomarcador pronóstico más prometedor:
 1. ctDNA + ,previa a la cirugía: DFS menor y un mayor riesgo de enfermedad ganglionar y localmente avanzada.
 2. ctDNA + en el postoperatorio: DFS peor y mayores tasas de recurrencia.
 3. Eliminación de ctDNA durante la quimioterapia neoadyuvante predijo la respuesta al tratamiento.
 4. Los niveles de ctDNA tras la inmunoterapia neoadyuvante se correlacionaron con los resultados patológicos y las tasas de recurrencia.
 5. Se necesitan más ensayos controlados aleatorizados para validar estos hallazgos (Andrea Grosso Actas urologicas españolas. 2025)



PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN TUMORES UROTELIALES: CONCLUSIONES.

-La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer urotelial.

-Enfermedad metastásica:

- OS por encima de los 2 años, en manteniendo, y 1ªL combinación **IO+AC conjugados**.

-Enfermedad localizada:

- Adyuvancia: DFS de más de 4 años, en PDL-1 +.
- Perioperatorio: -IO+QT, paciente FIT: aumento DFS y pCR.
-**IO+AC conjugados, paciente UNFIT: aumento importante EFS, OS y pCR**

-No disponemos de **biomarcadores predictivos de respuesta** Inmunoterapia en el cáncer urotelial.

-ctDNA se perfila como biomarcador pronóstico importante.

**Cambio de paradigma de
FIT/UNFIT CISPLATINO**

GRACIAS!

II JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN: A TRAVÉS DE LAS VÍAS
DE SEÑALIZACIÓN
SEVILLA, 6 Y 7
DE FEBRERO DE 2025

