

Revisión científica:

**Dr. Enrique Grande**

MD Anderson Cancer Center



TRANSWORLD  
HEALTH

**Dr. Daniel Castellano**

Hospital Universitario 12 de Octubre

**HOT TOPICS**  
**ASCO GU**

**2023**



**TRANSWORLD**  
HEALTH

© 2023 Transworld Editors, S.L.

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación.

# SUMARIO

# ASCO GU 2023

---

## Cáncer de próstata avanzado

**LBA17:** TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). **05**

**LBA16:** Final overall survival (OS) in PROpel: abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). **06**

**LBA18:** Rucaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): TRITON3 interim overall survival and efficacy of rucaparib vs docetaxel or second-generation androgen pathway inhibitor therapy. **07**

**LBA15:** Efficacy and safety of darolutamide (DARO) in combination with androgen-deprivation therapy (ADT) and docetaxel (DOC) by disease volume and disease risk in the phase 3 ARASENS study. **08**

---

## Cáncer renal

**LBA606:** CaboPoint: Interim results from a phase 2 study of cabozantinib after checkpoint inhibitor (CPI) therapy in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). **09**

**LBA602:** Results from phase 3 study of 89Zr-DFO-girentuximab for PET/CT imaging of clear cell renal cell carcinoma (ZIRCON). **10**

---



# SUMARIO

# ASCO GU 2023

---

## Carcinoma urotelial

- LBA440:** Atezolizumab (atezo) + platinum/gemcitabine (plt/gem) vs placebo + plt/gem for first-line (1L) treatment (tx) of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Final OS from the randomized Phase 3 IMvigor130 study. **11**
- LBA441:** Final overall survival (OS) analysis of atezolizumab (atezo) monotherapy vs chemotherapy (chemo) in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC) from the Phase 3 IMvigor130 study. **12**
- LBA442:** Pembrolizumab (pembro) monotherapy for patients (pts) with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (HR NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette-Guérin (BCG): Results from cohort B of the phase 2 KEYNOTE-057 trial. **13**
- LBA443:** Extended follow-up results from the CheckMate 274 trial. **14**
- DZA520:** Primary analysis of TROPHY-U-01 cohort 2, a phase 2 study of sacituzumab govitecan (SG) in platinum (PT)-ineligible patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) that progressed after prior checkpoint inhibitor (CPI) therapy. **15**
- 



## **LBA17 TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).**

---

El ensayo fase III TALAPRO-2 evalúa la combinación de un inhibidor PARP, talazoparib (TALA), con un inhibidor de la vía androgénica (ARPI), enzalutamida (ENZA), en primera línea de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC). Actualmente, la enzalutamida es uno de los tratamientos estándar en primera línea de mCRPC gracias a los datos del estudio PREVAIL (ya sea sola o en combinación con docetaxel), y se ha visto en varios ensayos previos que los pacientes con mutaciones en genes de reparación de recombinación homóloga (HRR) se benefician del tratamiento con un inhibidor PARP. Varias pruebas preclínicas sugieren que la combinación de ARPI y un inhibidor PARP puede producir un efecto tumoral combinado. Esto se debe potencialmente a la participación de la PARP en la correulación positiva de la señalización del receptor de andrógenos (RA), que conduce a una mayor supresión del gen diana del RA cuando se coinhibe la señalización PARP/AR. Otros estudios han informado de que los ARPI inhiben la transcripción de algunos genes HRR, induciendo así una deficiencia de HRR y una mayor sensibilidad a los inhibidores de PARP a través de mecanismos no genéticos. Por lo tanto, el ensayo TALAPRO-2 pretende determinar si la adición de ENZA a TALA induce letalidad sintética independientemente de las alteraciones en HRR.

Los pacientes seleccionados para el TALAPRO-2 tenían mCRPC con síntomas leves o moderados y progresión de la enfermedad al inicio del estudio. Su ECOG PS tenía que ser  $\leq 1$ , tenían que tener una terapia de deprivación andrógena (ADT) en curso y no podían haber recibido ningún tratamiento previo para el CRPC. Se incluyeron 805 hombres que cumplían estos criterios y fueron aleatorizados 1:1 a TALA 0,5 mg + ENZA 160 mg/día o placebo (PBO) + ENZA 160 mg/día. Se estratificaron según el tratamiento previo para el cáncer de próstata sensible a la castración (abiraterona o docetaxel) y según el estado de HRR. El 5% de los pacientes había recibido abiraterona previamente y el 21% presentaba al menos una alteración en el gen HRR.

El objetivo primario del TALAPRO-2 es la supervivencia libre de progresión basada en la imagen (ibPFS) según RECIST 1.1 y PCWG3. En los datos que se presentaron en ASCO GI 2023, la mediana de ibPFS mejoraba significativamente en el brazo TALA + ENZA frente a PBO + ENZA (no alcanzada vs. 21,9 meses; HR, 0,63; IC 95%; 0,51-0,78;  $P < 0,001$ ). La ibPFS mejoró en el brazo de TALA + ENZA en todos los subgrupos, destacando los pacientes con defectos en HRR (HR, 0,46; IC 95%; 0,30-0,70;  $P < 0,001$ ). La combinación de TALA + ENZA también supuso otras mejoras significativas respecto a PBO + ENZA en tasa de respuesta objetiva (61,7% frente a 43,9%) y tasa de respuesta completa (37,5% frente a 18,2%). Los datos de supervivencia global son aún inmaduros: 30,6% de pacientes fallecidos en el brazo TALA + ENZA y un 32,0% en el brazo PBO + ENZA, por lo que será necesario esperar para valorar plenamente el beneficio-riesgo de la combinación (sobre todo en pacientes sin alteraciones en HRR). Se ha observado que la toxicidad de la combinación es mayor que PBO + ENZA. El 71,9% de pacientes del brazo TALA + ENZA experimentaron efectos adversos emergentes del tratamiento (TRAE) grado 3-4 respecto al 40,6% del brazo PBO + ENZA. La mayoría de efectos grado 3 o superior fueron: anemia, recuento bajo de neutrófilos y recuento bajo de plaquetas (en el brazo TALA + ENZA) e hipertensión, anemia y fatiga (en el brazo PBO + ENZA). Aun así, la mediana del tiempo transcurrido hasta el deterioro clínicamente significativo definitivo del estado de salud global/calidad de vida (GHS/QoL) fue significativamente mayor con TALA + ENZA frente a PBO + ENZA (30,8 meses frente a 25,0 meses; HR, 0,78; IC 95%, 0,62-0,99;  $P = 0,04$ ).

En definitiva, la combinación TALA + ENZA demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la ibPFS en comparación con el brazo PBO + ENZA como tratamiento en 1L de pacientes con mCRPC independientemente del estado de HRR, con un perfil de seguridad manejable, aunque este estudio no ha permitido determinar si este tratamiento puede llevar a una sobremedicación de los pacientes con alteraciones HRR al carecer de un tercer brazo de TALA + PBO.

## **LBA16 Final overall survival (OS) in PROpel: abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).**

El ensayo fase III PROpel evalúa la eficacia de la combinación de olaparib (OLA) y abiraterona (ABI) en primera línea de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) frente a uno de los tratamientos estándar (ABI). La combinación de agentes hormonales de nueva generación como ABI con inhibidores PARP puede producir un efecto tumoral combinado, según se ha sugerido en modelos preclínicos y como se ha explicado en el comentario de LBA17. En ASCO GU 2023 se presentaron los resultados del tercer corte de datos maduros de supervivencia global (SG).

Los 796 pacientes integrantes del PROpel fueron aleatorizados 1:1 a OLA 300 mg/2 veces al día + ABI 1000 mg/día o a PBO + ABI 1000 mg/día. Todos los pacientes recibieron prednisona o prednisolona (5 mg/2 veces al día), según los requisitos de ABI. En la asignación aleatoria se balanceó según docetaxel previo, tipo de metástasis a distancia al inicio del estudio, puntuación de síntomas y estado de HRR. Fueron evaluados en diferentes subgrupos: mutación en HRR (226), sin mutación HRR (552), mutación BRCA (85) y sin mutación (693).

El objetivo secundario del cual se han presentado datos es la SG, ya que la supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS), el criterio de valoración primario, cumplió su objetivo cuando OLA + ABI supuso un beneficio significativo frente a placebo (PBO) + ABI en la corte de datos del 30/07/2021. En ASCO GU 2023 se ha informado de la SG y de la seguridad del análisis final, observándose que ha habido una tendencia consistente hacia el beneficio de la mediana de SG en la población con intención de tratar (ITT) a favor de OLA + ABI frente a PBO + ABI (42,1 meses vs. 34,7 meses con madurez del 47,9%; HR, 0,81; IC 95%; 0,67-1,00; P=0,0544). En cuanto al análisis por subgrupos, todos ellos obtuvieron beneficio del tratamiento con OLA + ABI, siendo los pacientes con mutación en BRCA los que obtenían mejores resultados (no alcanzado vs. 23,0 meses; HR, 0,29; IC 95%; 0,14-0,56), seguido por los que tienen mutación en HRR (no alcanzado vs. 28,5 meses; HR, 0,66; IC 95%; 0,45-0,95). Los pacientes sin mutación en HRR también se beneficiaron del tratamiento con OLA + ABI frente a PBO + ABI (42,1 meses vs. 38,9 meses; HR, 0,89; IC 95%; 0,70-1,14), igual que los pacientes sin mutación en BRCA (39,6 meses vs. 38,0 meses; HR, 0,91; IC 95%; 0,73-1,13), aunque de forma menor. En cuanto a la seguridad, en general el tratamiento fue bien tolerado, siendo la anemia el evento grado 3 o superior más frecuente (16,1%) en los pacientes tratados con OLA + ABI. Además, la calidad de vida no disminuyó en comparación con ABI en monoterapia.

En definitiva, la combinación OLA + ABI ha ofrecido beneficios en SG frente a ABI en monoterapia, siendo además el tratamiento con mayor SG mediana en un fase III en primera línea de mCRPC.

Estos beneficios se han observado independientemente del estado de HRR o BRCA, aunque el grupo con mutación en BRCA es el que más se puede beneficiar de la combinación. Estos resultados, sumados a los que había ofrecido en rPFS, pueden suponer un avance significativo en cómo tratar a los pacientes en primera línea con mCRPC, pasando a ser un tratamiento disponible para todos los pacientes.

## **LBA18 Rucaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): TRITON3 interim overall survival and efficacy of rucaparib vs. docetaxel or second-generation androgen pathway inhibitor therapy.**

---

El ensayo fase III TRITON-3 evalúa rucaparib frente a docetaxel (DTX), abiraterona (ABI), o enzalutamida (ENZA) a elección del investigador en primera línea de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) con alteraciones en BRCA 1/2 (BRCA) o ATM sin quimioterapia previa. Las mutaciones en BRCA son comunes en hombres con mCRPC (12%) y pueden suponer una mayor sensibilidad a los inhibidores PARP, como se ha visto en estudios previos de rucaparib o olaparib o en otras patologías como el cáncer de ovario. El ensayo TRITON-3 es el segundo ensayo clínico de fase III que evalúa un inhibidor PARP en mCRPC y el primero en comparar un inhibidor PARP con docetaxel, la principal opción de tratamiento para pacientes con mCRPC que han progresado a un inhibidor de la vía androgénica (ARPI).

Los pacientes integrantes del TRITON-3 presentaban una alteración genética en BRCA o ATM (75% BRCA y 25% ATM), progresión de la enfermedad tras un tratamiento previo con ARPI de segunda generación en cualquier contexto y no debían haber recibido quimioterapia en contexto metastásico. El 18% de los pacientes no había recibido terapia previa para el CRPC. Se incluyeron 405 hombres que fueron asignados aleatoriamente 2:1 a rucaparib 600 mg/2 veces al día o DTX, ABI o ENZA a elección del investigador.

El objetivo primario del TRITON-3 es la supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS), evaluada en el subgrupo BRCA y posteriormente en la población con intención de tratar (ITT). En los datos que se presentaron en ASCO GU 2023, la rPFS mediana mejoraba significativamente en el brazo de rucaparib frente al tratamiento escogido por el investigador (DTX, ABI o ENZA) en el subgrupo de con alteraciones en BRCA (11,2 meses vs. 6,4 meses; HR, 0,50; IC 95%; 0,36-0,69;  $P < 0,0001$ ) y en la ITT (10,2 meses vs. 6,4 meses; HR, 0,61; IC 95%; 0,47-0,80;  $P = 0,003$ ). El otro dato que se presentó fue la mediana de supervivencia global (SG), uno de los objetivos secundarios del estudio. Igual que con la rPFS, el subgrupo con alteraciones en BRCA fue el que más beneficio obtuvo en el brazo de rucaparib frente al tratamiento elegido por el investigador (24,3 meses vs. 20,8 meses; HR, 0,81; 95% IC; 0,58-1,12;  $P = 0,21$ ). En la ITT, los resultados también fueron favorables para el brazo de rucaparib (23,6 meses vs. 20,9 meses; HR, 0,94; 95% IC; 0,72-1,23;  $P = 0,67$ ). La toxicidad observada en el brazo de rucaparib ha sido acorde a las observadas anteriormente en pacientes con cáncer de ovario o cáncer de mama. El efecto adverso emergente del tratamiento más frecuente fue la astenia o la fatiga en todos los tratamientos (61,1% rucaparib, 67,6% DTX y 57,6% ABI o ENZA). El efecto secundario de grado 3 o superior más frecuente en el brazo de rucaparib fue la anemia (24%), que además de que fue mayor que en los otros tratamientos (1% DTX, 0% con ABI o ENZA), resulta de relevancia porque el 29% de pacientes tratados con rucaparib necesitaron al menos 1 transfusión de sangre frente al 2% en los otros tratamientos.



En definitiva, rucaparib mejoró significativamente la rPFS frente a DTX o ARPI de segunda generación en pacientes con mCRCP con mutación en BRCA, y es el primer fármaco que ha demostrado una superioridad sobre docetaxel en un ensayo clínico aleatorizado de mCRCP.

## **LBA15 Efficacy and safety of darolutamide (DARO) in combination with androgen-deprivation therapy (ADT) and docetaxel (DOC) by disease volume and disease risk in the phase 3 ARASENS study.**

---

El ensayo fase III ARASENS evalúa la eficacia y la seguridad del tratamiento combinado triple de darolutamida (DARO) con terapia de privación androgénica (ADT) y docetaxel (DTX) en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (mHSPC). DARO es un potente inhibidor de la vía androgénica (ARPI) que ha demostrado mejorar la supervivencia global de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. Estructuralmente es distinto a otros ADT, con una baja penetración en la barrera hematoencefálica y con un potencial limitado de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Hasta ahora, los ensayos fase III (PEACE-1 y ENZAMET) de terapia combinada con ADT, ARPI y DTX han sido contradictorios, por lo que los resultados positivos obtenidos el año pasado en el ensayo ARASENS fueron de gran interés. Estos resultados, además, supusieron la aprobación por la FDA del tratamiento combinado debido a que redujo un 32,5% el riesgo de muerte comparado con placebo (PBO). En este abstract, presentado en ASCO GU, se evalúa la eficacia y la seguridad de esta combinación según el riesgo y el volumen de enfermedad.

Los pacientes integrantes del ARASENS fueron divididos en enfermedad de alto/bajo volumen (según los criterios del ensayo CHAARTED) y en enfermedad de alto/bajo riesgo (según los criterios de LATITUDE). Se aleatorizaron 1305 hombres 1:1 a DARO 600 mg/2 veces al día + ADT + DTX o a PBO + ADT + DTX. El 70% eran considerados de alto riesgo y el 77% tenían enfermedad de alto volumen.

El objetivo de este análisis post hoc del ensayo ARASENS es la supervivencia global (SG) de los subgrupos mencionados. Se vio que los pacientes con riesgo obtuvieron beneficio de SG (n. muertes/n.pacientes %) al comparar DARO + ADT + DTX con PBO + ADT + DTX tanto en los pacientes de alto riesgo (40,9 % frente a 52,0%; HR, 0,71; IC 95%; 0,58-0,86) como en los pacientes de bajo riesgo (22,1% vs. 33,5%; HR, 0,62; IC 95%; 0,42-0,90). Este beneficio en SG también se observó en pacientes con alto volumen (40,8% vs. 52,8%; HR, 0,69; IC 95%; 0,57-0,82) y en pacientes con bajo volumen (16,9% vs. 24,7%; HR, 0,68, IC 95%, 0,41-1,13). La adición de DARO a ADT y DTX también mejoró en todos los subgrupos, frente a PBO + ADT + DTX, los objetivos secundarios clínicamente relevantes, como el tiempo hasta la progresión al dolor, el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático y el tiempo hasta el inicio del tratamiento antineoplásico sistémico posterior. El perfil de seguridad de estos subgrupos estuvo en línea con la toxicidad observada en la población general del ARASENS.

En definitiva, la combinación intensiva DARO + ADT + DTX ofrece beneficios en SG y un perfil de toxicidad favorable frente a PBO + ADT + DTX en pacientes con mHSPC, independientemente del riesgo o el volumen de la enfermedad. Estos resultados pueden suponer un cambio en el estándar de tratamiento de estos pacientes, ya que según los datos actuales la terapia intensificada parece ofrecer más ventajas que la combinación de DTX y ADT.



## **LBA606 CaboPoint: Interim results from a phase 2 study of cabozantinib after checkpoint inhibitor (CPI) therapy in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).**

---

El ensayo fase II CaboPoint evalúa cabozantinib (CABO) en segunda línea después de un tratamiento con inhibidores de los puntos de control (CPI) en carcinoma de células renales (RCC). Actualmente, en cáncer renal avanzado, el tratamiento estándar en primera línea suele ser una terapia combinada basada en CPI, ya sea en combinaciones duales (nivolumab + ipilimumab), con agentes dirigidos contra VEGFR como los inhibidores de tirosina quinasa (TKI) (pembrolizumab + axitinib o nivolumab + CABO). La implementación de la inmunoterapia en primera línea ha supuesto que las terapias de segunda línea tengan que volver a establecer su seguridad y eficacia en el contexto de tratamiento posterior a CPI. Actualmente, CABO, un TKI multiobjetivo, está aprobado en segunda línea para el tratamiento de RCC avanzado tras mejorar significativamente la supervivencia en el ensayo fase III METEOR. El ensayo CaboPoint pretende abordar la falta de datos prospectivos para CABO después de los tratamientos con inmunoterapia en primera línea.

Los pacientes incluidos en el ensayo CaboPoint tenían un ECOG PS de 0 o 1, RCC de células claras irreseccable, localmente avanzado o metastásico con progresión radiográfica a una primera línea basada en CPI sin haber sido tratados con CABO anteriormente. Se dividieron en dos cohortes: una cohorte A, con pacientes que habían progresado a un tratamiento dual de CPI (nivolumab + ipilimumab) y una cohorte B, con pacientes que habían progresado a CPI + TKI. Todos los pacientes empezaron a tomar CABO 60 mg/día de tratamiento continuo durante un máximo de 18 meses.

El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva (ORR) en la cohorte A según RECIST 1.1, evaluada por revisión central independiente. En los datos presentados en ASCO GU 2023, correspondientes al análisis intermedio en el que el 80% de los pacientes de la cohorte A alcanzaron al menos 3 meses de seguimiento, los 88 pacientes (60 en la cohorte A y 28 en la cohorte B) presentaban principalmente un ECOG de 0 (55,0% en cohorte A y 60,7% en cohorte B), un riesgo IMDC intermedio (46,3% en cohorte A y 40,7% en cohorte B) y unas características basales similares. Los tratamientos previos principales en la cohorte B fueron pembrolizumab + axitinib (71,4%) y avelumab + axitinib (28,6%). En la cohorte A, la ORR fue del 31,7% (IC 95%; 20,3-45,0) con un 33,3% de respuesta parcial (PR), un 50,9% de enfermedad estabilizada (SD) y un 15,8% de enfermedad progresiva (PD). La ORR determinada por criterio del investigador era uno de los objetivos secundarios del ensayo. En la cohorte B, los datos fueron de un beneficio menor, ya que la ORR fue del 25,0% (IC 95%; 10,7-44,9) con un 4,0% de respuestas completas (CR), un 24,0% de PR, un 52,0% de SD y un 20,0% de PD. En global, la ORR fue de 29,5% (IC 95%; 20,3-40,2), mayoritariamente con SD (51,2%).

En definitiva, el ensayo CaboPoint es el primer ensayo prospectivo que evalúa CABO en segunda línea tras CPI en RCC avanzado. En los resultados ofrecidos en este análisis interno, CABO parece ofrecer eficacia preliminar que se confirmará con los datos finales del estudio, que se esperan en septiembre de 2023 y que acabarán de demostrar si CABO sigue siendo una buena opción de tratamiento en segunda línea.



## LBA602 Results from phase 3 study of <sup>89</sup>Zr-DFO-girentuximab for PET/CT imaging of clear cell renal cell carcinoma (ZIRCON).

---

El ensayo fase III ZIRCON evaluó el rendimiento del <sup>89</sup>Zr-DFO-girentuximab radiomarcado (TLX250-CDx) PET/TC para la detección de carcinoma de células renales (RCC) de células claras en pacientes adultos con masas renales indeterminadas (IDRM). Estas IDRM se están detectando cada vez más, suponiendo un reto a la hora de manejar los pacientes y el diagnóstico, que actualmente se hace mediante imágenes transversales (no diferencian de forma fiable las masas renales benignas de las malignas) y biopsias (invasivas y sujetas a errores de muestreo). Estas limitaciones son las que han llevado a investigar el girentuximab, un anticuerpo monoclonal dirigido a la anhidrasa carbónica IX, una enzima muy presente en RCC de células claras, para poder detectarlas mediante PET/TC y diferenciarlas de otras lesiones renales.

Los pacientes integrantes del ensayo ZIRCON tenían IDRM ( $\leq 7$  cm; estadio tumoral cT1) recibieron una dosis única de TLX250-CDx IV (37 MBq  $\pm$  10%; 10 mg de girentuximab). Tenían programada una nefrectomía parcial a los 90 días siguientes y un PET/TC a 5 días de la cirugía ( $\pm$  2 días). Un total de 300 pacientes se inscribieron entre agosto de 2019 y agosto de 2022, mayoritariamente hombres (71%).

El objetivo primario del estudio fue evaluar tanto la especificidad como la sensibilidad de la PET/TC TLX250-CDx en la detección de RCC de células claras en pacientes con IDRM, comparando con histología central ciega (estándar de verdad). El límite inferior de los intervalos de confianza (IC) del 95% de Wilson para la sensibilidad y la especificidad tenía que ser  $>70\%$  y  $68\%$  respectivamente para que  $\geq 2$  lectores independientes declararan el estudio satisfactorio. En los resultados presentados en ASCO GU 2023, se hizo un promedio de 3 lectores para la sensibilidad y especificidad a los 284 pacientes evaluables. La sensibilidad fue de un  $86\%$  ( $80\%$ ,  $90\%$ ) y la especificidad de  $87\%$  ( $79\%$ ,  $92\%$ ). Los objetivos secundarios clave fueron la sensibilidad y la especificidad de las imágenes TLX250-CDx PET/CT en el subgrupo de pacientes con IDRM  $\leq 4$  cm (cT1a), que fueron  $85\%$  ( $77\%$ ,  $91\%$ ) y  $90\%$  ( $79\%$ ,  $95\%$ ) respectivamente. Otros objetivos secundarios fueron los valores predictivos positivo y negativo, la tolerabilidad y la seguridad. Los objetivos predictivos positivo y negativo fueron  $\geq 91,7\%$  y  $\geq 73,7\%$ , respectivamente, y en cuanto a la seguridad, hubo pocos efectos adversos posiblemente relacionados con TLX250-CDx. El  $94\%$  de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento fueron grado inferior a 3, y solo 2 estaban relacionados con el tratamiento. Finalmente, para todos los lectores, los límites inferiores del IC del 95% fueron  $>75\%$ .

En definitiva, el ensayo ZIRCON evalúa TLX250-CDx PET/CT para identificar RCC de células claras entre IDRM. Este estudio pivotal alcanzó su objetivo primario y sus criterios de valoración secundarios, superando los umbrales de sensibilidad y especificidad con un rendimiento similar en todas las masas (incluyendo pequeñas cT1). Estos resultados prometen mejorar la identificación y la estadificación del RCC de células claras, ofreciendo una alternativa asistencial a la biopsia o a la imagen transversal.



## **LBA440 Atezolizumab (atezo) + platinum/gemcitabine (plt/gem) vs placebo + plt/gem for first-line (1L) treatment (tx) of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Final OS from the randomized Phase 3 IMvigor130 study.**

---

El ensayo fase III IMvigor130 compara el tratamiento con atezolizumab (ATEZO) con o sin quimioterapia basada en platino/gemcitabina (PLT/GEM) frente a placebo (PBO) con PLT/GEM en primera línea de carcinoma urotelial metastásico o avanzado (mUC). ATEZO es un anticuerpo monoclonal anti PD-L1 aprobado en EE.UU., la Unión Europea (UE) y en otros países del mundo tanto solo como en combinación con terapias dirigidas/quimioterapias para diversos tipos de cáncer. En este abstract se comunican los datos finales de supervivencia global (SG) de ATEZO + PLT/GEM frente a PBO + PLT/GEM, después de que este ensayo ya mostrara en 2020 beneficios significativos en supervivencia libre de progresión (PFS) con ATEZO + PLT/GEM y de que los datos provisionales de SG mostraran una mejora pero sin superar el umbral de significación preespecificado.

Los pacientes integrantes del IMvigor130 no habían sido tratados anteriormente de mUC y fueron asignados aleatoriamente 1:1:1 a recibir ATEZO + PLT/GEM (brazo A), ATEZO en monoterapia (brazo B) o PBO + PLT/GEM (brazo C). Los pacientes recibieron ciclos de 21 días de GEM (1000 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados por vía intravenosa los días 1 y 8 de cada ciclo), más carboplatino (área bajo la curva de 4-5 mg/mL por min administrados por vía intravenosa) o cisplatino (70 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrados por vía intravenosa) el día 1 de cada ciclo con ATEZO (1200 mg administrados por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo) o PBO.

Los objetivos coprimarios para la población con intención de tratar (ITT) fueron la PFS según INV RECIST 1.1 (con resultados ofrecidos en 2020) y la SG tanto de brazo A frente a brazo C como de brazo B frente a brazo C (que se comprobaría formalmente solo si la SG era positiva para el brazo A frente al brazo C). En los datos presentados en este abstract en ASCO GU 2023, correspondientes a 49 meses desde el último paciente asignado aleatoriamente, se observó que la SG del brazo A frente al C no fue estadísticamente significativa, tanto si los pacientes recibieron cisplatino (HR, 0,76; IC 95%; 0,57-1,01) como carboplatino (HR, 0,89; IC 95%; 0,74-1,08) en combinación con ATEZO, aunque la combinación con cisplatino resulta más favorable. Tampoco pareció influir si se expresaba PD-L1 (HR, 0,74; IC 95%; 0,39-1,38) o no (HR, 0,75; IC 95%; 0,55-1,03) en pacientes que recibían cisplatino. En cuanto a otros datos comunicados, también se ofrecieron resultados de seguridad, tasa de respuesta objetiva (ORR), duración de la respuesta (DOR) y tasa de control de la enfermedad (DCR; respuesta completa [CR] confirmada, respuesta parcial [PR] o enfermedad estabilizada [SD] mínimo 6 meses). En la ITT, la ORR fue del 48% en el brazo A (IC 95%; 43-53) con un 14% de CR y del 45% en el brazo C (IC 95%; 40-50) con un 8% de CR. La DOR mediana fue de 9,1 meses en el brazo A (IC 95%; 8,0-10,6) y de 8,2 meses en el brazo C (IC 95%; 6,3-8,6) y la DCR mediana fue del 65% (IC 95%; 60,3-69,3) en el brazo A y del 60% (IC 95%; 55,2-65,1) en el brazo C. Finalmente, en cuanto a seguridad, el 81% de los pacientes evaluables en términos de seguridad en el brazo A y el 80% en el brazo C presentaron un efecto adverso relacionado con el tratamiento (TRAE) de grado 3/4. Se produjeron un 2% de TRAE de grado 5 en el brazo A y un 1% en el brazo C, y se observaron un 9% de efectos adversos de grado 3/4 de especial interés en el brazo A y un 4% en el brazo C.

En definitiva, el estudio IMvigor130, que compara el tratamiento de ATEZO + PLT/GEM con PBO + PLT/GEM y ATEZO con PBO + PLT/GEM, ha ofrecido resultados de SG favorables para ATEZO + PLT/GEM pero sin significación estadística en primera línea de pacientes con mUC. Estos resultados



coinciden con los del primer y segundo análisis provisional de SG, corroborando también que el beneficio fue mayor cuando se combinó cisplatino en ATEZO + PLT/GEM.

## **LBA441 Final overall survival (OS) analysis of atezolizumab (atezo) monotherapy vs chemotherapy (chemo) in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC) from the Phase 3 IMvigor130 study.**

---

El ensayo fase III IMvigor130 comparó el tratamiento con atezolizumab (ATEZO) con o sin quimioterapia basada en platino/gemcitabina (PLT/GEM) frente a placebo (PBO) con PLT/GEM en primera línea de carcinoma urotelial metastásico o avanzado (mUC). En este abstract, complementario al anterior, se comunicaron los datos finales de supervivencia global (SG) de ATEZO en monoterapia frente a PBO + PLT/GEM después de que este ensayo en 2020 ya mostrara beneficios significativos en supervivencia libre de progresión (PFS) con ATEZO + PLT/GEM y de que los datos provisionales de SG mostraran un beneficio de ATEZO en monoterapia en pacientes con tumores PD-L1 alto (IC2/3) no elegibles para cisplatino.

Los pacientes integrantes del IMvigor130 no habían sido tratados anteriormente de mUC y fueron asignados aleatoriamente 1:1:1 a recibir ATEZO + PLT/GEM (brazo A), ATEZO en monoterapia (brazo B) o PBO + PLT/GEM (brazo C). Los pacientes recibieron ciclos de 21 días de GEM (1000 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrados por vía intravenosa los días 1 y 8 de cada ciclo), más carboplatino (área bajo la curva de 4-5 mg/mL por min administrados por vía intravenosa) o cisplatino (70 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrados por vía intravenosa) el día 1 de cada ciclo. Los pacientes del brazo B recibieron 1200 mg de ATEZO, administrados por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días.

Los objetivos coprimarios para la población con intención de tratar (ITT) fueron la PFS según INV RECIST 1.1 (con resultados ofrecidos en 2020) y la SG. Aun así, debido a la jerarquía de las pruebas estadísticas (el brazo A debía obtener una SG favorable estadísticamente significativa respecto el brazo C) no se realizó una comparación formal de la SG del brazo B frente al C en los pacientes ITT e IC2/3. Se ofreció un análisis de subgrupos de la SG en pacientes no elegibles para cisplatino y la tasa de control de la enfermedad de forma exploratoria. Estos datos de SG no mostraron beneficios en los pacientes con ITT que se trataron con ATEZO en monoterapia frente a PBO + PLT/GEM (HR, 0,98; IC 95%; 0,82-1,16), pero se observó un HR de 0,56 (IC 95%; 0,34-0,91) en el subgrupo IC2/3 no elegible para cisplatino. Lo que sí se evaluaron fueron los criterios de evaluación secundaria, como la tasa de respuesta objetiva (ORR), la duración de la respuesta (DOR) y la tasa de control de la enfermedad (DCR; respuesta completa [CR] confirmada, respuesta parcial [PR] o enfermedad estabilizada [SD] mínimo 6 meses). La ORR fue del 24% (IC 95%; 87-359) en el brazo B y del 44% (IC 95%; 158-356) en el brazo C. La DOR mediana fue de 29,6 meses en el brazo B y de 8,1 meses en el brazo C. En los pacientes PT-inelegibles IC2/3, la ORR fue del 40% (IC 95%; 20-50) en el brazo B y del 33% (IC 95%; 14-43) en el brazo C. La mediana de la DOR no fue evaluable en el brazo B y fue de 6,2 meses en el brazo C, y la DCR mediana fue del 38% en el brazo B y del 60% en el brazo C. Finalmente, en cuanto a seguridad, el 16% de los pacientes del brazo B y el 80% del brazo C presentaron un efecto adverso relacionado con el tratamiento (TRAE) de grado 3/4. Los TRAE de grado 3/4 de especial interés se produjeron en ambos brazos: en el 10% de pacientes en el brazo B y



en el 4% de pacientes en el brazo C. Un total de 3 pacientes del brazo B (1%) y 4 del brazo C (1%) presentaron un TRAE de grado 5. Por lo tanto, la monoterapia con ATEZO es más tolerable que la quimioterapia.

En definitiva, el estudio IMvigor130, que compara el tratamiento de ATEZO + PLT/GEM con PBO + PLT/GEM y ATEZO con PBO + PLT/GEM, ha ofrecido resultados de SG para ATEZO en monoterapia vs. PBO + PLT/GEM sin significación estadística en primera línea de pacientes con mUC. Estos resultados coinciden con los del primer y segundo análisis provisional de SG, respaldando la relación beneficio-riesgo de ATEZO en monoterapia frente a quimioterapia para los pacientes IC2/3 no elegibles para cisplatino en primera línea de mUC.

## **LBA442 Pembrolizumab (pembro) monotherapy for patients (pts) with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (HR NMIBC) unresponsive to bacillus Calmette-Guérin (BCG): Results from cohort B of the phase 2 KEYNOTE-057 trial.**

El tratamiento estándar del cáncer de vejiga no músculo-invasivo de alto riesgo (HR NMIBC) es la resección transuretral del tumor vesical (TURBT), seguida de inmunoterapia intravesical con bacillus Calmette-Guérin (BCG). Sin embargo, a pesar de las elevadas tasas de respuesta iniciales, hasta el 50% de los pacientes presentan recurrencia o no responden a la BCG, sometiéndose a cistectomía radical para eliminar enfermedad recurrente o persistente. La activación de la vía PD-1 está implicada en la resistencia a BCG, por lo que la terapia con pembrolizumab (PEMBRO), un inhibidor de PD-1, puede ofrecer una nueva vía terapéutica para estos pacientes que actualmente tienen escasez de opciones terapéuticas aprobadas para pacientes inelegibles o que no se realizan una cistectomía radical. Se presentaron datos anteriormente de la cohorte A del KEYNOTE-057 (carcinoma in situ [CIS] con o sin tumores papilares) donde hubo una tasa de respuesta clínica completa del 41% a los 3 meses. Estos resultados lograron la aprobación de PEMBRO en estos pacientes por parte de la FDA. En este abstract se presentan los resultados de la cohorte B del KEYNOTE-057 (tumores papilares sin CIS).

Los 132 pacientes integrantes de la cohorte B del KEYNOTE-057 (79% varones) tenían HR NMIBC sin CIS, ECOG PS 0-2, mayoritariamente enfermedad Ta de alto grado (57%) y NMIBC recurrente (60%). El resto de pacientes presentaban enfermedad T1 (43%), persistente (26%) o progresiva (14%). Habían recibido una mediana de 10 instilaciones previas de BCG y a las 12 semanas de someterse a la TURBT empezaron a recibir PEMBRO 200 mg cada 3 semanas (Q3W) durante  $\leq 35$  ciclos (aproximadamente 2 años), siempre y cuando los pacientes alcanzaran respuesta completa (RC) tras las primeras 12 semanas de estudio.

El objetivo primario de la cohorte B del KEYNOTE-057 fue la tasa de supervivencia libre de enfermedad (DFS) a los 12 meses (según la evaluación de patología/radiología) y la seguridad. En los resultados ofrecidos en ASCO GU 2023, la DFS sin HR NMIBC fue del 43,5% a los 12 meses (IC 95%; 34,9-51,9). Los objetivos secundarios de eficacia fueron: la DFS a 12 meses de cualquier enfermedad; la supervivencia sin progresión (PFS) hasta el empeoramiento del grado, el estadio o la muerte; la PFS hasta la invasión muscular, la metástasis o la muerte, y la supervivencia global (SG). La DFS presentada en ASCO GU 2023 de cualquier enfermedad fue del 41,7% (IC 95%; 33,1-50,0) incluido NMIBC de bajo grado Ta. Además, se presentó también la SG a los 12 meses, donde el 96,2% de los pacientes permanecía con vida (IC 95%, 91,1-98,4).





En cuanto al perfil de seguridad, no se vieron cambios relevantes respecto a los datos presentados de la cohorte A. El 73,5% de pacientes experimentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento (TRAE) durante su administración, que fue durante una mediana de 6,3 meses. Sin embargo, el 83,6% de los eventos fueron de grado inferior a 3, y las discontinuaciones del tratamiento debido a TRAE fueron de un 10,6%. Ningún paciente falleció por TRAE.

En definitiva, la cohorte B del ensayo fase III KEYNOTE-057 evalúa la eficacia de PEMBRO en monoterapia en pacientes con HR NMIBC sin respuesta a BCG con tumores papilares únicamente (Ta de alto grado o T1 de cualquier grado). En los resultados ofrecidos en ASCO GU se mostró una notable actividad antitumoral tras 45 meses de seguimiento, por lo que los pacientes con HR NMIBC pueden beneficiarse de la monoterapia con PEMBRO.

## **LBA443** Extended follow-up results from the CheckMate 274 trial.

---

El ensayo fase III CheckMate 274 evalúa nivolumab (NIVO) en adyuvancia frente a placebo (PBO) para carcinoma urotelial músculo-invasivo de alto riesgo (MIUC) (vejiga, uréter o pelvis renal) después de la resección radical, debido a que el papel del tratamiento adyuvante en el MIUC tras la cirugía radical no está claro. En comunicaciones anteriores se cumplieron los dos criterios de valoración primarios del ensayo CheckMate 274: la supervivencia libre de enfermedad (DFS) tanto en la población con intención de tratar (ITT) como en los pacientes con una expresión PD-L1  $\geq 1\%$ , ya que NIVO adyuvante mejoró los datos frente a placebo en ambos grupos. Esto llevó a NIVO a convertirse en el tratamiento de referencia en esta enfermedad. En este abstract, se presentan datos a tres años de seguimiento.

Los pacientes integrantes del CheckMate 274 tenían evidencia patológica de carcinoma urotelial (UC) con alto riesgo de recurrencia y el estado de rendimiento del ECOG PS era de 0 o 1. Se aleatorizaron 1:1 a NIVO 240 mg por vía intravenosa (353 pacientes, 140 de ellos con PD-L1  $\geq 1\%$ ) o placebo cada 2 semanas durante un máximo de 1 año (356 pacientes, 142 de ellos con PD-L1  $\geq 1\%$ ). Se permitió la administración de quimioterapia neoadyuvante con cisplatino antes de entrar en el ensayo.

Los dos objetivos principales del estudio, la DFS tanto en ITT como en pacientes PD-L1  $\geq 1\%$ , ya se cumplieron anteriormente. En ASCO GU 2023 se ofrecieron resultados de objetivos secundarios como: la supervivencia libre de recurrencia del tracto no urotelial (NUTRFS) tanto en ITT como en pacientes PD-L1  $\geq 1\%$ , la supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS) y la DFS en subgrupos especificados. Con un mínimo de seguimiento de 31,6 meses (36,1 de mediana), la DFS mediana fue de 22,0 meses (IC 95%; 18,8-36,9) con NIVO frente a 10,9 meses (IC 95%; 8,3-15,2) con PBO en pacientes ITT y de 52,6 meses (IC 95%; 25,8-NA) con NIVO frente a 8,4 meses (IC 95%; 5,6-17,9) con PBO en pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$ , además de observarse beneficio en todos los subgrupos (edad, sexo, ECOG PS, estado ganglionar, quimioterapia previa basada en cisplatino y características del tumor). En la NUTRFS, NIVO también mostró beneficio frente a PBO tanto en ITT (HR, 0,72; IC 95%; 0,59-0,84) como en población PD-L1  $\geq 1\%$  (HR, 0,53; IC 95%; 0,38-0,74). La misma tendencia se ve en la DMFS, donde también se observó que la población con PD-L1  $\geq 1\%$  (HR, 0,58; IC 95%; 0,40-0,85) obtuvo un beneficio ligeramente mayor que toda la ITT (HR, 0,74; IC 95%; 0,60-0,92). En cuanto a seguridad, el 79% de pacientes que se trataron con NIVO experimentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento (TRAE) (18% de grado 3 o superior) vs. el 56% de pacientes que se trataron con PBO (7% grado 3 o superior).



En definitiva, los resultados a 3 años de seguimiento del ensayo CheckMate 274, que evalúa el uso de NIVO adyuvante en MIUC, demuestran que se sigue manteniendo el beneficio del tratamiento adyuvante con NIVO en DFS, NUTRFS y DMFS en todos los subgrupos. Sin embargo, en comparación con el primer informe inicial de datos, la magnitud del efecto se ha incrementado algo para la DFS y la NUTRFS en los pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$ , y para la DMFS ha aumentado tanto en los pacientes ITT como en los pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$ , todo ello sin señales de seguridad adicionales.

## **DZA520 Primary analysis of TROPHY-U-01 cohort 2, a phase 2 study of sacituzumab govitecan (SG) in platinum (PT)-ineligible patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) that progressed after prior checkpoint inhibitor (CPI) therapy.**

---

La cohorte 2 del ensayo fase II TROPHY-U-01 (6 cohortes totales) evalúa sacituzumab govitecan (SCG) en pacientes no elegibles para una terapia basada en platino (PT) con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado (mUC) que progresan a una terapia basada en inhibidores de punto de control (CPI). En datos anteriores, SCG, un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) dirigido a Trop-2, obtuvo una ORR del 27%, una mediana de duración de la respuesta (DOR) de 7,2 meses y una SG mediana de 10,9 meses, con toxicidad manejable, en pacientes con mUC integrantes de la cohorte 1 del ensayo TROPHY-U-01 (pacientes que habían progresado a terapias basadas en PT y CPI). Estos datos ya presentados supusieron la aprobación por parte de la FDA de SCG, debido a que estos pacientes tienen opciones terapéuticas limitadas (que ofrecen una ORR de aproximadamente un 10% y una supervivencia global [SG] mediana de 7-8 meses) y un mal pronóstico global. La cohorte 2 del ensayo TROPHY-U-01 la integran pacientes con mUC no elegibles para quimioterapia basada en PT desde el inicio que presentan progresión a CPI, un grupo de pacientes que también tienen mal pronóstico y opciones terapéuticas limitadas. En este resumen rápido, se presentaron datos de la cohorte 2 del ensayo TROPHY-U-01.

Los 38 pacientes integrantes de la cohorte 2 del ensayo TROPHY-U-01 eran inelegibles para PT desde el inicio, tenían un ECOG PS de 0 o 1, el 66% presentaba metástasis viscerales (29% en el hígado) y habían recibido: el 50%, quimioterapia neoadyuvante; el 18%, enfortumab vedotina, y el 3 %, erdafitinib. Mayoritariamente, habían recibido un rango de 2 líneas anteriores (1-5), pembrolizumab (58%) como CPI y habían pasado 1,6 meses de mediana desde el último tratamiento (1-8). Estos pacientes recibieron un régimen de tratamiento de SCG 10 mg/kg en los días 1 y 8 cada 21 días.

El objetivo primario fue la ORR según RECIST 1.1. En los datos presentados en ASCO GU 2023, con un seguimiento de 9,3 meses, el 32% (IC 95%; 17,5-48,7) de los pacientes presentaron ORR (definida como respuesta completa [CR] o parcial [PR]) aunque ningún paciente obtuvo una CR. Un 34% de los pacientes presentaron enfermedad estable (SD), de los cuales un 11% tuvieron SD estable durante 6 meses o más. En esta línea, un 16% de los pacientes presentó beneficio clínico global (definido como CR, PR o SD durante 6 meses o más). Cabe destacar que se observó una ORR del 53,8% en pacientes sin exposición previa a platino o enfortumab vedotina. Los objetivos secundarios del ensayo fueron la DOR, el rango de beneficio clínico, la supervivencia libre de progresión (PFS) y la ORR según RECIST 1.1 y el criterio propio del investigador. Tanto la DOR media como la PFS media fueron de 5,6 meses (DOR: IC 95%; 2,8-13,3; PFS: IC 95%; 4,1-8,3). El tiempo medio hasta la respuesta fue de 1,4 meses (1,3-1,5) y la SG mediana fue de 13,5 meses (IC 95%; 7,6-15,6).



En cuanto a la seguridad, el 68% de los pacientes experimentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento (TRAE) de grado 3 o superior. Los más frecuentes fueron neutropenia (34%), anemia (21%), leucopenia (18%) y fatiga (18%). El 37% de los pacientes necesitó una reducción de dosis y un 18% interrumpieron el tratamiento debido a los TRAE. No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento.

En definitiva, los datos de la cohorte 2 del ensayo TROPHY-U-01, que evalúa la eficacia de SCG en pacientes con mUC inelegibles para PT, apoyan la teoría de que SCG beneficia a los pacientes con mUC que han progresado tras un tratamiento previo basado en CPI, independientemente de si son o no elegibles para PT.







**TRANSWORLD**  
HEALTH