

Tratamiento médico de segunda línea del cáncer urotelial

N. VIDAL CASSINELLO, J. PUENTE VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Hasta 2016, las opciones de tratamiento para los pacientes con carcinoma urotelial que progresaban durante o después del tratamiento de primera línea eran limitadas. Vinflunina ha sido el único medicamento aprobado en Europa en esta indicación, con eficacia limitada, quedando como alternativas la inclusión en ensayo clínico o el tratamiento quimioterápico fuera de indicación con eficacia limitada y alta toxicidad. En los últimos años se han aprobado 3 fármacos inmunoterápicos en Europa (pembrolizumab, atezolizumab y nivolumab) y 5 en EE. UU. (pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab), logrando mejoras en términos de supervivencia global (SG), tasa de respuestas (TR) y en perfil de tolerabilidad. Recientemente, la FDA también ha aprobado el primer fármaco anti-diana para pacientes con alteraciones en FGFR 2/3, erdafitinib, con una TR de 40% una SG de 13,8 meses, y nuevos anticuerpos conjugados como el enfortumab-vedotin están a punto de ello (gracias a sus resultados en un estudio fase II con TR de 44%, 12% respuestas completas y SG de 11,7 meses). Hay otros tratamientos anti-FGFR y anticuerpos conjugados con resultados prometedores en estudios preliminares, pero que se deben confirmar en estudios más avanzados para su aprobación. Por todo ello, el panorama del carcinoma urotelial está cambiando rápidamente, pronto tendremos numerosas opciones y el reto será seleccionar la mejor secuencia de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Urotelioma. Inmunoterapia. Enfortumab-vedotin. Erdafitinib.

INTRODUCCIÓN

En las últimas 3 décadas el tratamiento estándar para el carcinoma urotelial metastásico ha sido la quimioterapia basada en cisplatino empleando regímenes como metotrexato-vinblastina-adriamicina-cisplatino (MVAC) o, más

ABSTRACT

Until 2016, the treatment options for patients with urothelial carcinoma who had progressed to first line treatment were limited. Vinflunine has been the only approved treatment in Europe for this indication, with modest efficacy. The only alternatives in these patients were clinical trials or other chemotherapies without indication and with high toxicity. The last couple of years 3 immune-checkpoint inhibitors have been approved in Europe (pembrolizumab, atezolizumab and nivolumab) and 5 in USA (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, durvalumab and avelumab), improving de overall survival (OS) from 7 to about 10 months, with a higher response rate (ORR) and better tolerance. Recently, the FDA has approved the first treatment anti-FGFR in patients with mutations/fusions in FGFR2/3, with an ORR of 40% and an OS of 13,8 months. Antibody conjugates like enfortumab-vedotin are very close to approval by the FDA due to the results of the phase 2 trial (ORR of 44%, 12% of complete responses, and an OS of 11,7 months). There are other anti-FGFR y antibody conjugates in development, with promising results that need to be further confirmed in order to be approved. As a result of this, the landscape of urothelial cancer is rapidly evolving, and soon we will have several treatment options and the challenge will be to select the sequence of treatment.

KEY WORDS: Urothelial carcinoma. Immunotherapy. Enfortumab-vedotin. Erdafitinib.

recientemente, la combinación de gemcitabina-cisplatino (GC). Estos esquemas logran unas tasas de respuesta que oscilan entre un 40-60% obteniendo unas supervivencias medianas de 15-17 meses (1,2). Sin embargo, la realidad es que alrededor de un 30-50% de los pacientes con estos tumores no están en condiciones de recibir cisplatino (3).

Por otra parte, tras la progresión a una primera línea de tratamiento sistémico no ha existido un esquema, universalmente aceptado, que haya demostrado un impacto real en supervivencia. El uso de agentes únicos como paclitaxel, docetaxel o pemetrexed han sido utilizados en la práctica clínica si bien ninguno de ellos ha demostrado en ensayos clínicos randomizados un beneficio en supervivencia, clínica y estadísticamente significativo (4). La vinflunina es el único fármaco que se testó de forma reglada en este grupo de pacientes en un ensayo fase III frente a placebo, siendo el estudio negativo en la población por intención de tratar, logrando una supervivencia entorno a los 7 meses para el brazo de quimioterapia y resultando solo estadísticamente significativo al analizar la población por protocolo. Estos resultados, sin embargo, dieron lugar a su aprobación por la EMA, y en algunos países su uso ha sido común desde su incorporación al arsenal terapéutico (5).

QUIMIOTERAPIA

VINFLUNINA

La vinflunina es un agente antimicrotúbulo, con menor avidez por la tubulina, por lo que produce una menor neurotoxicidad que otros alcaloides de la vinca. El estudio fase III que dio lugar a su aprobación en Europa fue el estudio de Bellmunt y cols., en el cual 370 pacientes fueron randomizados a razón de 2:1 a vinflunina o tratamiento de soporte (ya que no había tratamiento estándar de segunda línea). El objetivo primario fue la supervivencia global (SG), esperándose una ganancia de 2 meses en el brazo experimental. El estudio fue negativo en su análisis primario por intención de tratamiento, con una mediana de SG en el brazo de vinflunina de 6,9 meses frente a 4,6 meses en el brazo control, con una HR de 0,88 (IC 95% 0,69-1,12) no estadísticamente significativa ($p=0,287$). No obstante, al realizar un análisis *per* protocolo (excluyendo pacientes que habían sido mal incluidos en el estudio), sí se encontró una diferencia estadística y clínicamente significativa de 6,9 frente a 4,3 meses con una HR de 0,78 (IC95% 0,61-0,99) con una p de 0,04. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 3 meses en la rama de vinflunina frente a 1,5 meses en la rama control con una HR de 0,68 (IC95% 0,54-0,86) y una p 0,001. La tasa de respuestas (TR) fue de 8,6% frente a 0%, con una tasa de control de la enfermedad del 41% y del 25% respectivamente. En cuanto a la tolerancia, los eventos adversos grado 3-4 más frecuentes con vinflunina fueron la astenia (19%), el estreñimiento (16%), la anemia (47%) y la neutropenia (50%) (1). Con estos resultados la vinflunina fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para pacientes con carcinoma urotelial en progresión a platino, sin embargo, la Food and Drug Administration (FDA) no consideró que estos datos justificaran la aprobación del fármaco.

En este mismo estudio se realizó un análisis de posibles factores pronósticos en pacientes con carcinoma urotelial en segunda línea. Los factores con mayor valor pronóstico fueron la anemia, la presencia de metástasis hepáticas y el ECOG ≥ 1 . Así, la supervivencia global en el estudio de vinflunina oscilaba desde 14,2 meses en pacientes sin ningún factor de riesgo, a 1,7 meses en pacientes con los tres factores (6).

TAXANOS

Hasta la llegada de la inmunoterapia, los taxanos han sido el único tratamiento disponible en EE. UU. para el tratamiento del carcinoma urotelial tras fracaso a platino. Esto se ha basado en ensayos clínicos fase II con modesto beneficio (TR en torno al 10%), pero con buena tolerancia y ausencia de nefrotoxicidad (7).

En estos estudios, docetaxel presentaba una TR entre 6 y 13% (8,9). El paclitaxel en monoterapia una TR de 5-10%, con un 54% de eventos adversos hematológicos grado 3-4 (10-12). Nab-paclitaxel demostró una TR de 27,7% (con una respuesta completa) en un estudio fase II con 48 pacientes (13).

INMUNOTERAPIA

Ante la falta de alternativas eficaces en esta fase del tratamiento, la inmunoterapia se ha abierto lugar en el tratamiento de segunda línea del carcinoma urotelial. La FDA ha aprobado 5 agentes inmunoterápicos para esta indicación (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, durvalumab y avelumab) (14) (Tabla I).

PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 anti-PD1 que ha sido aprobado para el tratamiento del carcinoma urotelial tras fracaso a platino de la mano del estudio KEYNOTE-045. Se trata de un ensayo fase III, abierto, multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado, que compara la eficacia y seguridad de pembrolizumab con la quimioterapia de elección del investigador (paclitaxel, docetaxel o vinflunina) en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino. Los objetivos co-primarios fueron la SG y la SLP en la población por intención de tratar (ITT) y en la población con PD-L1 $\geq 10\%$. Un total de 542 pacientes fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab (270 pacientes) o la quimioterapia de elección del investigador (272 pacientes). Finalmente recibieron tratamiento 266 pacientes en el grupo de pembrolizumab y 255 en el de quimioterapia.

TABLA I

	<i>Pembrolizumab</i> (16)	<i>Atezolizumab</i> (21,22)	<i>Nivolumab</i> (25)	<i>Avelumab</i> (29)	<i>Durvalumab</i> (32)
Estudio fase	Fase III randomizado (vs. quimioterapia)	Fase II de un brazo (21) Fase III randomizado (22) (vs. quimioterapia)	Fase II de un brazo	Fase Ib	Fase I/II
Número de pacientes	270 (total 542)	310 (21) 467 (total 931) (22)	265	249	191
Dosis	200 mg c/3 sem	1200 mg c/3 sem	3 mg/kg c/3 sem	10 mg/kg c /2 sem	10 mg/kg c /2 sem
TR	21,1%	16%; IC2/3 28% (21) 13,4%; IC2/3 23% (22)	19,6%	16,1%	17,8%
DR	72% continúan (mediana de seguimiento de 14,1 meses)	84% continúan (mediana de seguimiento de 11,7 meses) (21) 21,7 meses (22)	77% continúan (mediana de seguimiento de 7 meses)	64% continuaban al momento del análisis	No alcanzado al momento del análisis
Mediana SG	10,3 vs. 7,4 meses (significativo)	7,9 meses; IC2/3 11,4 meses (21) IC2/3 11,1 vs. 10,6 meses (no significativo) (22)	8,7 meses	7,7 meses	18,2 meses
Mediana SLP	2,1 meses	2,1 meses (21,22)	2 meses	1,5 meses	1,5 meses
AE grado 3-4	13,5% (15% grado 3-5)	16% (21) 20% (22)	18%	10,8% grado 3-5	6,8%

Dentro del grupo de quimioterapia 84 pacientes recibieron docetaxel, 84 recibieron paclitaxel y 87 recibieron vinflunina. El estudio fue positivo para SG en la ITT con una mediana de 10,3 meses en el brazo de pembrolizumab frente a 7,4 meses en el brazo de quimioterapia, con una HR de 0,73 (IC95% 0,59-0,91, $p = 0,002$) y en la población con PD-L1 $\geq 10\%$ con HR 0,57 (IC95% 0,37-0,88, $p = 0,005$). No obstante, el beneficio en SG fue independiente del PD-L1, objetivándose también beneficio en el subgrupo de pacientes que no expresaban PD-L1. Sin embargo, no se objetivó beneficio en la SLP en la ITT, con HR de 0,89 (IC95% 0,81-1,19, $p = 0,42$), ni en la población con PD-L1 $\geq 10\%$, con HR 0,89 (IC95% 0,61-1,28, $p = 0,24$) (15).

Con respecto a tasa de respuestas, se objetivó una TR de 21,1% en el brazo de pembrolizumab, frente a 11,4% en el brazo de quimioterapia. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 2,1 meses en ambos grupos. La mediana de duración de la respuesta (DR) no se había alcanzado en el grupo de pembrolizumab (rango 1,6+ a 15,6+ meses) frente a 4,3 meses (rango 1,4+ a 15,4+) obtenidos en el grupo de quimioterapia (los signos positivos indican una respuesta en curso en el momento de análisis de los datos). Además, la tolerancia fue mejor en el brazo de pembrolizumab, con un 60,9% de eventos adversos (15% grado 3-4) frente a 90,2% con quimioterapia (49,4% grado 3-4) (15). El Dr. De Wit (presentó los resultados de

calidad de vida de los pacientes incluidos en el estudio. Para evaluar la calidad de vida se emplearon los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EuroQol EQ-5D, siendo los resultados basales muy similares entre los brazos de pembrolizumab y de quimioterapia pero observándose una mejora en la calidad de vida de los pacientes tratados con pembrolizumab a las 3 semanas de tratamiento que se mantuvo hasta la semana 27 (16).

Estos datos demuestran un aumento en SG (a pesar de no haber demostrado un aumento en la SLP), con una mayor tasa de respuestas y un mejor perfil de tolerabilidad, lo cual ha dado lugar a la aprobación tanto por la FDA (17) como por la EMA (18), convirtiéndose así en el nuevo estándar de tratamiento.

ATEZOLIZUMAB

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti-PD-L1. El desarrollo clínico de atezolizumab se inicia con el estudio PCD4989g (NCT01375842), un ensayo fase I, multicohorte, abierto, en el que se evaluaron la seguridad, tolerabilidad y eficacia preliminar de atezolizumab en múltiples tipos tumorales. En dicho ensayo no se apreciaron toxicidades limitantes de dosis (TLD) cuando atezolizumab se administró a dosis crecientes entre 0,01 mg/kg y 20 mg/kg. Una dosis plana

de atezolizumab 1200 mg administrada cada 3 semanas fue seleccionada para ulterior desarrollo clínico. Esta dosis corresponde aproximadamente a 17 mg/kg en un paciente tipo de 70 kg. Dentro de este estudio, en la cohorte correspondiente a carcinomas uroteliales, 95 pacientes con enfermedad avanzada, previamente tratados (algunos con múltiples líneas de tratamiento), alcanzaron tasas de respuesta que inicialmente se reportaron de hasta el 50% (respuestas no confirmadas) en poblaciones con alta expresión de PD-L1 en células inmunes. En posteriores actualizaciones de este estudio, las TR confirmadas en la población por intención de tratamiento fueron del 26%, con un 9% de respuestas completas y una mediana de duración de las respuestas de 22,1 meses. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 10,1 meses con una tasa de supervivencia en el primer año del 45% (19).

Posteriormente, el estudio IMvigor 211 fue un ensayo fase II no aleatorio, multicéntrico, de un solo brazo y de dos cohortes para evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab en pacientes con carcinomas uroteliales localmente avanzados o metastásicos en dos contextos bien diferenciados: pacientes en primera línea que eran *unfit* para cisplatino, y la segunda con pacientes que habían progresado a un tratamiento con cisplatino.

Un total de 310 pacientes de la cohorte 2 recibieron atezolizumab 1.200 mg i.v. cada 3 semanas hasta toxicidad o pérdida de beneficio clínico. Los resultados actualizados después de una mediana de seguimiento de 21 meses mostraron una TR en la población general, con independencia de los niveles de expresión de PD-L1, del 16% (9% en la población sin expresión de PD-L1, el 19% en la población PD-L1 positiva de cualquier grado y el 28% en el subgrupo con expresión elevada de PD-L1). Con una mediana de seguimiento de 11,7 meses, la mediana de DR aún no se había alcanzado y 38 de 45 pacientes que habían respondido (84%) mantenían la respuesta. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2,1 meses (rango 1,6-8,3 meses) y se observaron respuestas completas en el 6% (2% en el subgrupo de pacientes sin expresión de PD-L1 en el tumor). También se exploró la SG como objetivo secundario, que fue superior en los pacientes con IC 2/3 con 11,4 meses frente a 7,9 meses en la población ITT. Además, el atezolizumab demostró una buena tolerancia, con un 16% de eventos adversos grado 3-4, de los cuales solo 5% eran inmunomediados. Estos resultados llevaron al desarrollo del estudio fase III y explican su diseño (20).

El IMvigor 211 es un estudio fase III con 931 pacientes con carcinoma urotelial que hayan progresado a platino, en el cual se comparó atezolizumab con quimioterapia a elección del investigador (vinflunina, paclitaxel o docetaxel). Ante los resultados previamente mencionados del estudio fase II, en el cual parecía haber mayor beneficio en pacientes con PD-L1 positivo, se realizó un análisis jerárquico de los objetivos. El objetivo primario era la SG en la población IC2/3, si este era positivo se

procedería a analizar la SG en la población con PD-L1 en las células inmunes infiltrantes $\geq 1\%$ (IC1/2/3) y si era positivo, por último, se analizaría en la población ITT. El análisis de la SG en la población IC 2/3 no mostró diferencias respecto al brazo de quimioterapia, con una HR 0,87 (IC95% 0,63-1,21, $p=0,41$), por lo que el resto de análisis son meramente exploratorios y no pueden usarse para sacar conclusiones (21).

Los pacientes se asignaron en una proporción 1:1 a recibir atezolizumab o quimioterapia usando una randomización por bloques. Tanto los pacientes como los investigadores y el *sponsor* estaban ciegos al estado de PD-L1 de las muestras de los pacientes. Antes de proceder a la randomización los investigadores seleccionaron un régimen de quimioterapia (vinflunina, paclitaxel o docetaxel) que el paciente no podía haber recibido previamente. Los pacientes incluidos fueron estratificados en base a: a) la expresión de PD-L1 (IC 0/1 vs. IC2/3); b) el tipo de quimioterapia (vinflunina vs. taxanos); c) metástasis hepáticas (sí vs. no); y d) número de factores pronósticos (definidos como: tiempo desde el último régimen de quimioterapia < 3 meses, ECOG PS > 1 y hemoglobina < 10 g/dl) (21).

El análisis de eficacia se realizó primero en la población IC/2/3. La mediana de SG en este grupo fue de 11,1 meses (IC 95% 8,6-15,5) para atezolizumab vs. 10,6 meses (95% CI, 8,4-12,2) para el brazo de quimioterapia con un HR estratificado, 0,87; 95% CI, 0,63-1,21; $p=0,41$. Dados estos resultados negativos estadísticamente en el primer escalón y dado el diseño jerárquico estratificado, los análisis posteriores de otros objetivos se deben considerar exploratorios. Los análisis llevados a cabo en los otros subgrupos de pacientes mostraron diferencias numéricamente significativas si bien hay que entender la naturaleza exploratoria de estos análisis. Así en los pacientes PD-L1 positivos incluyendo todas las intensidades (IC 1/2/3) la SG fue de 8,9 meses para atezolizumab vs. 8,2 meses con quimioterapia (HR: 0,87, IC95%: 0,71, 1,05; $p=0,14$). En la población por intención de tratamiento (ITT), de nuevo se observaron ciertas diferencias numéricas a favor del brazo experimental. La supervivencia fue de 8,6 meses vs. 8,0 (HR: 0,85, IC95%: 0,73, 0,99; $p=0,038$) respectivamente. Además, se realizó un análisis exploratorio de la SG según el tipo de quimioterapia que recibían los pacientes y se objetivó que había una mejoría en la SG con atezolizumab frente a taxanos (HR 0,73, IC95% 0,58-0,92), pero no frente a vinflunina (HR 0,97, IC95% 0,78-1,19), que tuvo una mediana de SG mayor a la esperada (9,2 meses frente a 6,9 meses en el estudio fase III que dio lugar a su aprobación) (21).

No se objetivaron diferencias de atezolizumab frente a quimioterapia en cuanto a la SLP (2,4 frente a 4 meses respectivamente en la población IC2/3 y 2,1 frente a 4 meses en la población ITT) ni a la TR (23 vs. 21,6% en IC2/3 y 13,4% en ambos brazos en ITT), independien-

temente de la expresión de PD-L1. Sin embargo, sí que se objetivó una mayor duración de la respuesta en los pacientes respondedores a atezolizumab con respecto a los respondedores a quimioterapia (21,7 vs. 7,4 meses). Además, se confirmó un mejor perfil de tolerancia, con un 75% de AE de cualquier grado relacionados con el tratamiento experimental vs. 88% con quimioterapia. Además, atezolizumab se asoció con un menor porcentaje de AE grado 3/4 (en la población ITT 20% vs. 42%; en IC2/3 22,8% vs. 34,8%) y un 3% de interrupciones definitivas por toxicidad con atezolizumab frente al 14% con quimioterapia (21).

A pesar de que el objetivo primario jerárquico de supervivencia global no se cumpliera, teniendo en cuenta que parece haber beneficio en SG en la población ITT, que las respuestas son duraderas y el buen perfil de toxicidad, la EMA (22) y la FDA (23) decidieron aprobar este fármaco para el tratamiento de segunda línea del carcinoma urotelial.

NIVOLUMAB

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 anti-PD1. En el caso de nivolumab, solo disponemos de un ensayo fase II no comparativo (CheckMate 215). Se incluyeron 270 pacientes con carcinoma urotelial en progresión a platino con la tasa de respuestas (TR) como objetivo primario. La TR fue de 19,6% con un 2% de respuestas completas (CR), llegando al 28,4% en pacientes con PD-L1 \geq 5%, con un 77% de respuestas mantenidas al momento del análisis. La SG fue de 8,74 meses en la población por ITT, siendo algo superior en los pacientes con PD-L1 \geq 1% (11,3 meses) e inferior en los pacientes que no expresaban PD-L1 (5,9 meses). El perfil de tolerancia también fue favorable, con una tasa de eventos adversos grado 3-4 del 18% (24). Este estudio ha dado lugar a la aprobación por la FDA (25) y la EMA (26).

AVELUMAB

Avelumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti-PD-L1. Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del carcinoma urotelial en progresión a platino (27) basado en el ensayo clínico fase Ib (JAVELIN) de 249 pacientes con carcinoma urotelial en progresión a platino o ineligibles a cisplatino en primera línea. El objetivo primario del estudio era la tasa de respuestas objetivas (TR). Se reportó una TR de 17%, con un 6% de respuestas completas, independiente de la expresión de PD-L1. Los eventos secundarios más frecuentes fueron la reacción infusional (29%) y la fatiga (13%), con solo un 8% de eventos grado 3-4 (el más frecuente la fatiga en un 2%) (28).

DURVALUMAB

Durvalumab es otro anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti-PD-L1. También ha sido aprobado por la FDA para el carcinoma urotelial en progresión a platino (29) en base a los resultados del análisis intermedio del estudio fase I/II de 61 pacientes con carcinoma urotelial en progresión a platino o ineligibles a cisplatino en primera línea. El objetivo primario era la seguridad. Un 63,4% de pacientes sufrió eventos adversos de cualquier grado, siendo los más frecuentes: fatiga (13,1%), diarrea (9,8%) e hiporexia (8,2%). Solo hubo un 4,9% de eventos grado 3 y ningún evento grado 4-5. Uno de los objetivos secundarios era la tasa de respuestas, reportándose una TR de 31%, siendo de 46,4% en los pacientes PD-L1 alto (\geq 25% en células inmunes (IC) o tumorales (TC)) y 0% en los PD-L1 bajo o negativo. En cuanto a la tasa de control de enfermedad a las 12 semanas (respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable) fue del 57,1% en los pacientes PD-L1 alto en IC o TC y del 28,6% en los pacientes PD-L1 bajo o negativo (30).

En un análisis posterior del mismo estudio, tras haberse incluido 191 pacientes, se objetivó una TR de 17,8% (3,7% de respuestas completas), siendo de 27,6% en los pacientes con PD-L1 alto (4,1% de respuestas completas), pero en esta ocasión la TR en pacientes con PD-L1 bajo o negativo fue de 5,1% (2,5% de respuestas completas). Los eventos adversos reportados fueron muy similares a los previamente descritos, con un 6,8% de eventos adversos grado 3-4 (31). Estos resultados llevaron a la aprobación acelerada por la FDA de durvalumab para pacientes con carcinoma urotelial en progresión a platino, independientemente del PD-L1 (29).

NUEVOS FÁRMACOS

ERDAFITINIB

Erdafitinib es el primer fármaco dirigido contra una diana que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del carcinoma urotelial. Es un potente inhibidor tirosin-kinasa del FGFR1-4, que se encuentra alterado en un 20% de los pacientes con carcinoma urotelial y contribuye a la carcinogénesis (32).

El estudio que dio lugar a su aprobación por la FDA fue un estudio fase II de un solo brazo, en el que se incluyeron 99 pacientes con carcinoma urotelial con alteraciones en los genes FGRF 2 o 3, en progresión a platino o en primera línea en pacientes *unfit* a cisplatino. De la población analizada, el 43% habían recibido al menos dos líneas de tratamiento y el 79% tenían metástasis viscerales. El objetivo primario era la tasa objetiva de respuestas (TR). La TR fue del 40% (3% respuestas completas), que ascendía al 59% en la población que había recibido inmunoterapia previa. La SG fue de 13,8 meses.

En cuanto a la tolerancia, hubo un 46% de eventos adversos grado 3-4, siendo los más frecuentes mucositis e hiponatremia, y llevando a suspender el tratamiento en un 13% de los pacientes sin reportarse ninguna muerte tóxica (32). Ante una tasa de respuestas del 43%, con una SG de 13,8 meses en una población muy pretratada, erdafitinib ha sido el primer fármaco anti-diana aprobado por la FDA para el carcinoma urotelial en segunda línea (33). Se está llevando a cabo un estudio fase III en pacientes con carcinoma urotelial con mutaciones en FGFR en segunda o tercera línea frente a vinflunina, docetaxel o pembrolizumab (34).

OTROS INHIBIDORES DE FGFR

Se están desarrollando otros fármacos paninhibidores orales del FGFR. *Rogaratinib* es un paninhibidor de la kinasa FGFR oral que ha demostrado eficacia en estudio fase I con 99 pacientes (51 evaluables para respuesta) con carcinoma urotelial con alta expresión de mRNA de FGFR 1-3 en tejido (FGFR positivos). La TR fue del 24% y la tasa de control de enfermedad del 73% (35). Al analizar la TR en los pacientes sin mutaciones en PI3K-CA o RAS, esta ascendía al 30,6%, no existiendo ningún paciente con respuesta parcial con mutación en PI3KCA o RAS (35). Por ello se ha realizado un estudio fase II/III (FORT-1) en pacientes FGFR positivos con carcinoma urotelial en progresión a platino frente a quimioterapia a elección del investigador (vinflunina, docetaxel o taxol), pendiente de resultados (36).

BGJ398 es otro pan-inhibidor de FGFR ha demostrado beneficio en una cohorte expandida de un fase I en pacientes con carcinoma urotelial, en este caso únicamente con mutación en FGFR3. Se incluyeron 67 pacientes objetivándose una TR del 25,4%, con un 64,2% de control de la enfermedad (37).

Pemigatinib (INCB054828), al igual que los anteriores, es un pan-inhibidor oral de FGFR que ha demostrado eficacia en un estudio fase II (FIGHT-201) en pacientes con carcinoma urotelial que han progresado al menos a un tratamiento previo o que son inelegibles a platino y tienen mutaciones o fusiones en FGFR3 en la cohorte A (64 pacientes) o en otros FGFR en la cohorte B (36 pacientes). El objetivo primario era la TR en la cohorte A, que fue de un 25% (incluyendo las respuestas no confirmadas), mientras que en la corte B únicamente hubo 1 respuesta parcial no confirmada (38).

Sin embargo, *dovitinib* (que es un inhibidor de FGFR, VEGFR, PDGFR β , CS-1R, CKIT, RET, TrkA y FLT3) no demostró eficacia en un estudio fase II de 44 pacientes con carcinoma urotelial que hubiesen progresado a 1-3 líneas previas, clasificados como FGFR mutados (12 pacientes), FGFR *wild-type* (31 pacientes) o desconocido (1 paciente). Se terminó en la primera fase al no objetivarse beneficio en ninguno de los subgrupos, con

una TR de 0% en el subgrupo FGFR mutado y de 3,2% en FGFR *wild-type* (39).

Ante estos resultados, se está continuando el desarrollo de los inhibidores de FGFR, y además se están explorando combinaciones. Un ejemplo es el estudio FIERCE-22, un estudio fase II que combina *vofatamab* (un paninhibidor de FGFR) con pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial en progresión a platino (independientemente del estatus de FGFR y del PD-L1). Se objetivó una TR del 30% con un 65% de pacientes aún en respuesta con 4 meses de seguimiento. El perfil de seguridad fue concurrente con los datos previos, con más de un 20% de eventos adversos, siendo los más frecuentes náuseas, anemia, diarrea y fatiga (40).

ENFORTUMAB-VEDOTIN

Enfortumab-vedotin es un anticuerpo conjugado anti-nectina 4 unido al agente antimicrotúbulo monometil auristina E (MMAE) (Fig. 1). La nectina-4 es una proteína transmembrana involucrada en la carcinogénesis, altamente expresada en varios tumores sólidos (incluido el carcinoma urotelial) y con baja expresión en las células normales. El enfortumab-vedotin se une a las células que expresan nectina-4 con alta afinidad, lo cual lleva a la internalización del MMAE, lo cual produce la apoptosis celular (41).

El EV-201 es un estudio fase II de una rama con dos cohortes, diseñado con el objetivo de establecer la eficacia y seguridad del enfortumab-vedotin. La cohorte 1 incluyó a 128 pacientes previamente tratados con quimioterapia basadas en platinos y un anti-PD1/anti-PDL1, de la cual vamos a presentar los datos a continuación. La cohorte 2 incluye pacientes que hayan recibido únicamente un anti-PD1/anti-PDL1 y actualmente continúa con el reclutamiento (41).

Los pacientes incluidos en la cohorte 1 eran pacientes muy pretratados (50% habían recibido ≥ 3 líneas),

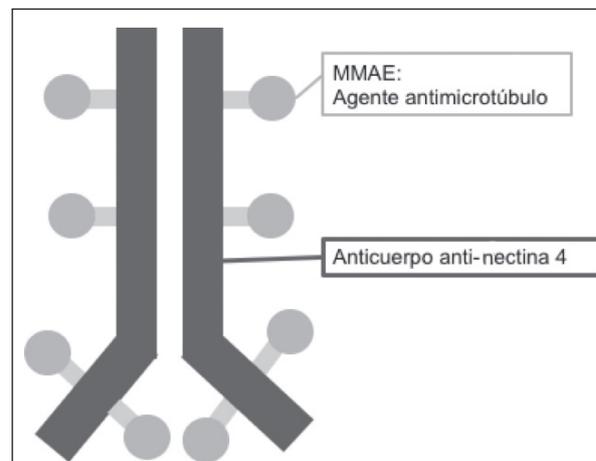


Fig. 1. Enfortumab-vedotin.

el 81% tenían uno o más factores de mal pronóstico de Bellmunt (anemia, metástasis hepática o ECOG ≥ 1), el 40% tenían metástasis hepáticas y el 80% no habían respondido al tratamiento anti-PD1/anti-PDL1. En estos pacientes se objetivó una TR del 44% con un 12% de respuestas completas (el 44% seguirán en respuesta al momento del análisis). La mediana de tiempo a respuesta fue corta (1,84 meses) y la duración de respuesta fue de 7,6 meses (Fig. 2). Además, la tasa de respuestas se mantuvo en todos los subgrupos preespecificados, incluyendo pacientes con factores de mal pronóstico, metástasis hepáticas y ausencia de respuesta al tratamiento anti-PD1/anti-PDL1. La SLP y SG estimadas eran de 5,8 y 11,7 meses respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes fueron la astenia en un 50% (grado 3-4 en un 6%), alopecia en un 49%, anorexia en un 44% (1% grado 3-4), disgeusia en un 40% y neuropatía periférica en un 40% (2% grado 3-4), con un 4% de fiebres neutropénicas (41).

Los resultados de este estudio, con una tasa de respuestas del 44% y un 12% de respuestas completas en pacientes pretratados y con factores de mal pronóstico, han llevado a la revisión acelerada de enfortumab-vedotin por la FDA en pacientes con carcinoma urotelial tras fracaso a quimioterapia basada en platino y tratamiento anti-PD1/anti-PDL1 (42). Se está llevando a cabo el estudio fase III frente a quimioterapia a elección del investigador (vinflunina, docetaxel o paclitaxel) (43).

Además, en ESMO 2019 se presentaron los resultados de enfortumab-vedotin en combinación con pembrolizumab en el estudio EV-103, un estudio fase I en primera línea en pacientes *unfit* a cisplatino con resultados prometedores (TR 71%, RC 13%) (44).

OTROS ANTICUERPOS CONJUGADOS

Ante los buenos resultados obtenidos, se están desarrollando otros anticuerpos conjugados (Tabla II). *RC48-ADC* es un anticuerpo anti-Her2 unido al agente antimicrotúbulo monometil auristina E (MMAE).

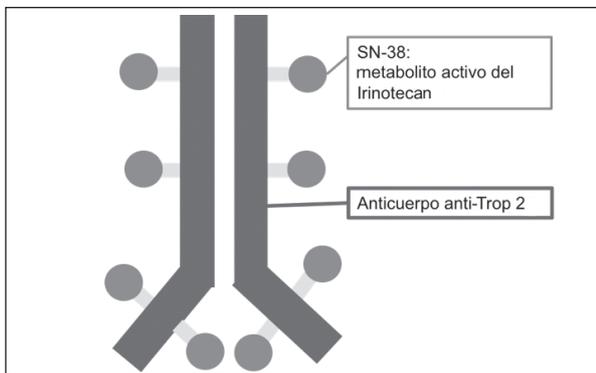


Fig. 2. Waterfall plot de las respuestas a enfortumab-vedotin (34).

Ha demostrado beneficio en un estudio fase II de un solo brazo con 43 pacientes con carcinoma urotelial Her2 positivo. El objetivo primario era la TR, que fue de 60,5%, con un 90,7% de control de enfermedad. En cuanto al perfil de seguridad, los eventos secundarios en su mayoría fueron grado 1-2 y los más frecuentes fueron leucopenia (51,2%), hipoestesia (41,9%), alopecia (41,9%), neutropenia (37,2%), fatiga (34,9%) e incremento de ALT y AST (32,6%) (45).

Sacituzumab-govitecan es un anticuerpo conjugado, en este caso es un anticuerpo anti-Trop 2 unido al SN-38, un metabolito activo del irinotecán, que inhibe la topoisomerasa I de forma más potente (Fig. 3). Trop-2 es una proteína de membrana altamente expresada en células de carcinoma urotelial. En la cohorte 1 del estudio fase I TROPHY-U-01 se incluyeron 100 pacientes que hubieran progresado a quimioterapia basada en platinos y a un anti-PD1/anti-PDL1. En este estudio el 33% de pacientes había recibido 3 o más líneas previas de tratamiento y el 25% tenían metástasis hepáticas. El objetivo primario era la tasa de respuestas, que fue de un 29%, con un 6% de respuestas completas. Los eventos adversos más frecuentes fueron neutropenia (grado 3-4 en un 55%), anemia (grado 3-4 en un 17%), neutropenia febril (11%), diarrea en un 57% (grado 3-4 en un 6%) y astenia en un 54% (grado 3-4 en un 6%) (46). Aunque el fármaco es prometedor, la FDA y la EMA necesitan más datos para aprobar este fármaco, por lo que se está llevando a cabo un estudio fase II.

Tisotumab-vedotin es un anticuerpo anti-factor tisular unido a MMAE. El estudio InnoVA-TV-201 es un fase I-II de escalada y expansión de dosis. Se incluyeron en total 17 pacientes con carcinoma urotelial (2 en la fase de escalada de dosis y 15 en la fase de expansión de dosis). La TR en los pacientes con carcinoma urotelial fue del 26,7%. En cuanto a la seguridad, un 44% de pacientes tuvieron eventos adversos grado 1-2 y un 59% tuvieron eventos adversos grado 3-4, siendo los más frecuentes la epistaxis (69%), la fatiga (56%), las náuseas (52%), la alopecia (44%) y la conjuntivitis (43%) (47). Estamos pendientes de que realice un estudio dirigido a pacientes con carcinoma urotelial para confirmar dichos resultados.

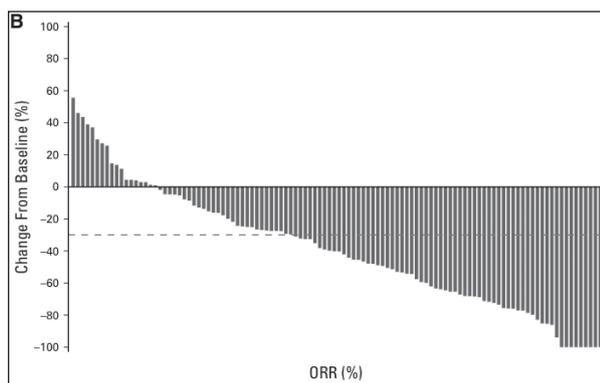
ASG-15ME es un anticuerpo anti-SLITRK6 (una molécula de adhesión celular altamente expresada en varios tumores) unido a MMAE. En un estudio fase I con 43 pacientes con carcinoma urotelial no seleccionados por expresión de SLITRK6 ha demostrado una TR del 30%. El evento adverso más frecuente fue la fatiga (56%), con un 35% de eventos adversos grado 3-4 relacionados con el tratamiento (48).

CONCLUSIONES

En poco tiempo, el panorama de la segunda línea del carcinoma urotelial ha cambiado, aumentando considerablemente el número de opciones. La inmunoterapia se ha

TABLA II

	<i>Enfortumab Vedotin (42)</i>	<i>RC-48 (46)</i>	<i>Sacituzumab Govitecan (47)</i>	<i>Tisotumab Vedotin (48)</i>	<i>ASG-15ME (49)</i>
Ac anti/ quimioterapia	Nectina-4 MMAE	Her-2 MMAE	Trop-2 SN-38	Factor tisular MMAE	SLITRK6 MMAE
Fase	II	II	II	I	I
	Ca. urotelial posquimioterapia e inmunoterapia	Ca. urotelial en progresión a quimioterapia	Ca. urotelial posquimioterapia e inmunoterapia	Cohorte de expansión, multitumor	Ca. urotelial en progresión a quimioterapia
N	125	43	35	15	42
TR-RC	44% (12%)	53%	29% (6%)	26,7%	37,5% (2%)
SLP	5,8 meses	6,9 meses	--	---	4 meses
SG	11,7 meses	59,6% a 12 meses	--	--	--
Eventos adversos	Neuropatía periférica <i>Rash</i> Hiperglicemia	Hipoestesia Neutropenia	Neutropenia Diarrea Fatiga	Diabetes Mucositis Fiebre neutropénica Epistaxis Conjuntivitis	Fatiga <i>Rash</i> Diarrea

Fig. 3. *Sacituzumab-govitecan (41)*.

asentado como primera opción tras fracaso a quimioterapia basada en platino (Tabla I). Además, están llegando nuevos fármacos para pacientes con mutaciones específicas (erdafitinib para pacientes con mutaciones en FGFR 1/3) y anticuerpos conjugados (como enfortumab), que permiten administrar quimioterapias potentes directamente a las células tumoral (Tabla II). Pronto tendremos varias opciones disponibles y el futuro estará en buscar biomarcadores que nos permitan elegir el mejor tratamiento para un paciente concreto (49,50).

CORRESPONDENCIA:
Natalia Vidal Cassinello
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: nata.vidal@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *J Clin Oncol* 2009;27:4454-61.
- Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602-8.
- Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2432-8.
- De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30:191-9.
- Ko Y-J, Canil CM, Mukherjee SD, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:769-76.
- Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, et al. Prognostic Factors in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Experiencing Treatment Failure With Platinum-Containing Regimens. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1850-5.
- Oing C, Rink M, Oechsle K, et al. Second-line chemotherapy for advanced and metastatic urothelial carcinoma – Vinflunine and beyond: A comprehensive review of the current literature. *J Urol* 2016;195(2):254-63.
- McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1853-7.
- Kim YS, Choi MK, Hong JY, et al. A phase II trial of weekly docetaxel for second-line treatment of urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;suppl. 31:abstr e15613.
- Joly F, Tchen N, Chevreau C, et al. Clinical benefit of second-line weekly paclitaxel in advanced urothelial carcinoma (AUC): A GETUG phase II study. *J Clin Oncol* 2004;suppl. 22:abstr 4619.
- Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer* 1997;75:606.

12. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:937.
13. Ko YJ, Canil CM, Mukherjee SD, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:769-76.
14. National Comprehensive Cancer Network. [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
15. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-26.
16. De Wit R, Bajorin DF, Bellmunt J, et al. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo) for previously treated advanced urothelial cancer (UC) in KEY-NOTE-045. *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):4530. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4530
17. Keytruda Approval History [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/keytruda.html>
18. Summary of product characteristics. Annex I [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf
19. Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J, et al. Atezolizumab (MPD-L3280A) Monotherapy for Patients With Metastatic Urothelial Cancer Long-term Outcomes From a Phase 1 Study. *JAMA Oncol* 2018;4(4):537-44.
20. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single arm, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909-20.
21. Powles T, Duran I, Van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748-57.
22. Summary of product characteristics [Internet] Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf
23. Tecentriq Approval History [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/tecentriq.html>
24. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-22.
25. Highlights of prescribing information [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2018/125554s0581bl.pdf
26. Summary of product characteristics [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf
27. Bavencio Approval History [Internet]. Consultado 24 de octubre 2019. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/bavencio.html>
28. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:51-64.
29. Durvalumab (Imfinzi). US Food and Drug Administration [Internet]. Consultado 24 de octubre 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/durvalumab-imfinzi>
30. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(26):3119-25.
31. Powles R, O'Donnell PH, Massard C, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol* 2017;3(9):e172411.
32. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338-48.
33. FDA grants accelerated approval to erdafitinib for metastatic urothelial carcinoma. US Food and Drug Administration [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-erdafitinib-metastatic-urothelial-carcinoma>
34. A Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Participants With Advanced Urothelial Cancer and Selected Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Aberrations. US National Library of Medicine [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03390504>
35. Joerger M, Cassier PA, Penel N, et al. Rogaratinib in patients with advanced urothelial carcinomas prescreened for tumor FGFR mRNA expression and effects of mutations in the FGFR signaling pathway. *J Clin Oncol* 2018;36:Suppl 15:4513. abstract.
36. Study of Rogaratinib (BAY1163877) vs Chemotherapy in Patients With FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor)-Positive Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (FORT-1). US National Library of Medicine [Internet]. Consultado 27 de octubre 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03410693>
37. Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH, et al. Efficacy of BGI398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 inhibitor, in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma with FGFR3 alterations. *Cancer Discov* 2018;8:812-21.
38. Necchi A, Pouessel D, Leibowitz-Amit R, et al. Interim results of fight-201, a phase II, open-label, multicenter study of INCB054828 in patients (pts) with meta-static or surgically unresectable urothelial carcinoma (UC) harboring fibroblast growth factor (FGF)/FGF receptor (FGFR) genetic alterations (GA). *Ann Oncol* 2018;29:Suppl. 8:900P. abstract.
39. Milowsky MI, Dittrich C, Durán I, et al. Phase 2 trial of dovitinib in patients with progressive FGFR3-mutated or FGFR3 wild-type advanced urothelial carcinoma. *Eur J Cancer* 2014;50:3145-52.
40. Siefker-Radtke AO, Currie G, Abella E, et al. FIERCE-22: Clinical activity of vofatamab (V) a FGFR3 selective inhibitor in combination with pembrolizumab (P) in WT metastatic urothelial carcinoma, preliminary analysis. *J Clin Oncol* 2019;37(15Suppl):4511. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4511
41. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2019;37(29):2592-600.
42. FDA Grants Priority Review to Enfortumab Vedotin for Advanced Urothelial Cancer [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: <https://www.targetedonc.com/news/fda-grants-priority-review-to-enfortumab-vedotin-for-advanced-urothelial-cancer>
43. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301) [Internet]. Consultado 23 de octubre 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474107>
44. Hoimes CJ, Rosenberg JE, Srinivas S, et al. EV-103: Initial results of Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab in advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl_5):v356-v402.
45. Sheng X, Zhou A-P, Yao X, et al. A phase II study of RC48-ADC in HER2-positive patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:15_suppl:4509.
46. Tagawa ST, Balar A, Petrylak DP, et al. Initial Results From TROPHY-U-01: A Phase 2 Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Cancer (mUC) After Failure of Platinum-Based Regimens or Immunotherapy. *Annals of Oncology* 2019;30(suppl_5):v851-v934.
47. De Bono JS, Concin N, Hong DS, et al. Tisotumab vedotin in patients with advanced or metastatic solid tumours (InnovaTV 201): a first-in-human, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 383-93.
48. Petrylak DP, Heath EI, Sonpavde G, et al. Anti-tumor activity, safety and pharmacokinetics (PK) of AGS15E (ASG-15ME) in a phase I dose escalation trial in patients (Pts) with metastatic urothelial cancer (mUC). *J Clin Oncol* 2016;34(15_suppl):4532.
49. Nadal R, Bellmunt J. Management of metastatic bladder cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2019;7:10-21.
50. Bukhari N, Al Shamsi HO, Azam F. Update on the Treatment of Metastatic Urothelial Carcinoma. *ScientificWorldJournal*. 2018 Jun 6;2018:5682078.