

# Futuro inmediato del cáncer de vejiga metastásico. Nuevas opciones de tratamiento en cáncer urotelial avanzado

B. PÉREZ VALDERRAMA, J. JIMÉNEZ CASTRO, P. ESTÉVEZ GARCÍA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

## RESUMEN

En los últimos años se han producido importantes avances terapéuticos en carcinoma urotelial metastásico que han mejorado el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, la mayoría de los pacientes fallecerá de la enfermedad en los primeros 3 años.

Se están testando múltiples fármacos nuevos y combinaciones para mejorar la eficacia de los tratamientos actuales. Las dos estrategias que formarán parte del futuro inmediato en el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado son: la combinación de quimioterapia e inmunoterapia en primera línea de tratamiento, y el tratamiento con erdafitinib, un fármaco inhibidor del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), y los anticuerpos conjugados (AC) en aquellos pacientes que hayan progresado a una primera línea de quimioterapia e inmunoterapia.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de vejiga metastásico. Inmunoterapia. Erdafitinib. Enfortumab vedotin. Nuevas combinaciones.

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en los últimos años del tratamiento del carcinoma urotelial avanzado o metastásico, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo pobre.

Aunque un porcentaje importante de los pacientes responden a un tratamiento de quimioterapia inicial basada en platino, la gran mayoría de ellos progresará en un intervalo relativamente corto de tiempo y acabará falleciendo de la enfermedad, con una supervivencia global (SG) que no

## ABSTRACT

*In recent years there have been significant therapeutic advances in metastatic urothelial carcinoma that have improved the prognosis of the patients. However, most patients will die from the disease within 3 years.*

*Multiple new drugs and combinations are being tested to improve the effectiveness of current treatments. The two strategies that will be part of the immediate future in the treatment of advanced urothelial carcinoma are: the combination of chemotherapy and immunotherapy in the first-line treatment, and erdafitinib, a fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor drug, and conjugated-drug antibodies (ADC) in those patients who have progressed to chemotherapy and immunotherapy treatment.*

**KEY WORDS:** *Metastatic bladder cancer. Immunotherapy. Erdafitinib. Enfortumab vedotin. New combinations.*

superará los 15 meses (1,2). En aquellos pacientes no aptos para cisplatino los resultados son más pobres, si bien hay un porcentaje de pacientes que se beneficia de tratamiento con inmunoterapia en primera línea (3-5). Con respecto a la segunda línea de tratamiento, la aparición de los nuevos inhibidores de *checkpoint* ha contribuido a mejorar el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, tan solo entre un 13 y un 21% aproximadamente responde a estos tratamientos, con una mediana de SG de 10,3 meses, y tan solo un 21% de pacientes vivos a 3 años (6,7).

Por tanto, es imprescindible buscar otras alternativas terapéuticas en el manejo de este tumor.

Se están desarrollando múltiples estrategias para mejorar los resultados en cáncer urotelial metastásico, basados por una parte en la aparición de nuevos agentes dirigidos contra dianas específicas del tumor, así como en la combinación de diferentes agentes antitumorales cuyo mecanismo de acción sea sinérgico, y que se han comentado en el capítulo previo.

Actualmente hay dos estrategias cuyo desarrollo está más avanzado y formarán parte del futuro inmediato de este tumor. Por una parte, la combinación de quimioterapia basada en platino e inmunoterapia en primera línea de cáncer urotelial metastásico, y por otra parte el tratamiento con dos agentes dirigidos frente a diferentes dianas terapéuticas en segunda y posteriores líneas de tratamiento: fármacos inhibidores del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), y anticuerpos conjugados (AC).

#### PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Actualmente hay varios estudios en marcha que están testado la combinación de quimioterapia basada en platino y diferentes fármacos inmunoterápicos en pacientes previamente no tratados con carcinoma urotelial avanzado o metastásico (Tabla I). Recientemente se han comunicado los resultados del primero de ellos, el estudio IMvigor130 (8). Se trata de un estudio fase III randomizado que incluyó a 1200 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico elegibles para tratamiento con platino, no tratados previamente. Los pacientes se randomizaron a recibir 3 ramas de tratamiento: combinación de platino-gemcitabina más

atezolizumab (rama A), platino-gemcitabina más placebo (rama C), y atezolizumab en monoterapia (rama B). Los coobjetivos principales fueron supervivencia libre de progresión (SLP) y SG entre las ramas A y C. Las tres ramas de tratamiento estaban bien balanceadas en cuanto a las características basales de los pacientes. Un 70% de los pacientes fueron candidatos a recibir carboplatino según criterio del investigador, mientras que un 30% de los pacientes fueron candidatos a recibir cisplatino. Llama la atención que, de los pacientes considerados elegibles para cisplatino según los criterios de Galsky, un 52% recibió finalmente carboplatino a criterio del investigador, mientras que un 10% de los pacientes elegibles para carboplatino recibieron finalmente cisplatino.

Con una mediana de seguimiento de 11,8 meses, la mediana de SLP de la combinación de platino-gemcitabina más atezolizumab fue superior a platino-gemcitabina más placebo [8,2 meses frente a 6,3 meses, HR 0,82 (0,70-0,86,  $p = 0,007$ )]. Se observa una tendencia a una mejor SG con la combinación de quimioterapia más atezolizumab (mediana de 16,0 meses con platino-gemcitabina más atezolizumab frente 3,4 meses con platino-gemcitabina más placebo, si bien no alcanza los criterios preespecificados de significación estadística [HR 0,83 (0,69-1,00,  $p = 0,027$ )], considerándose estos datos inmaduros debido al corto seguimiento de los pacientes. La tasa de respuesta es similar en ambos brazos (47% con la combinación de quimioterapia más atezolizumab frente a 44% con quimioterapia sola). La combinación de quimioterapia más atezolizumab fue bien tolerada, con un perfil de toxicidad consistente con cada fármaco por separado.

Cuando se analizan los resultados de los pacientes tratados con atezolizumab en monoterapia, no se observan diferencias significativas en SG con respecto a quimio-

TABLA I

<i>Ensayo clínico</i>	<i>Fase</i>	<i>n</i>	<i>Tratamiento</i>
IMvigor 130 (NCT02807636)	III	1200	QT basada en platino QT basada en platino-atezolizumab Atezolizumab
DANUBE (NCT02516241)	III	1005	QT basada en platino Durvalumab-tremelimumab Durvalumab
KEYNOTE-361	III	990	QT basada en platino QT basada en platino-pembrolizumab Pembrolizumab
CheckMate901 (NCT03036098)	III	897	QT basada en platino Cisplatino-gemcitabina-nivolumab Nivolumab-ipilimumab
NILE (NCT03682068)	III	885	QT basada en platino QT basada en platino-durvalumab QT basada en platino-durvalumab-tremelimumab

terapia [15,7 meses frente a 13,1 meses, HR 1,02 (0,83-1,24)], si bien en aquellos tumores con alta expresión de PD-L1 se observa una tendencia a una mayor SG en los pacientes tratados con atezolizumab con respecto a quimioterapia sola [no estimada frente a 17,8 meses, respectivamente (HR 0,68 (0,43-1,08))]. La tasa de respuesta es del 23% en aquellos pacientes tratados con atezolizumab en monoterapia.

En los próximos meses se comunicarán resultados ya maduros de SG de esta combinación, así como resultados del resto de estudios fase III actualmente en marcha con combinaciones de diferentes fármacos inhibidores de *checkpoint* y quimioterapia en primera línea de tratamiento.

## SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

### INHIBIDORES DE FGFR

Las nuevas técnicas de secuenciación genética han llevado a comprender mejor la biología molecular del cáncer urotelial. Recientemente el proyecto *Cancer Genome Atlas* (TCGA) ha demostrado la gran heterogeneidad de este tumor (9,10). Esto ha llevado a la clasificación de los tumores uroteliales músculo-invasivos en diferentes subtipos moleculares, cada uno de ellos con diferente sensibilidad a los diferentes tratamientos.

Así, se ha visto que aproximadamente un 20% de carcinoma músculo-invasivos presentan alteraciones en FGFR (hasta en un 60% en carcinoma no músculo-invasivo) (10,11). Este receptor está presente en varios tipos de células normales y tumorales, y juega un papel fundamental en el crecimiento tumoral, supervivencia y migración, así como mantenimiento de la angiogénesis. Mutaciones activadoras, amplificaciones genéticas y translocaciones de FGFR se han asociado con progresión y vascularización tumoral en múltiples tipos de cáncer (12).

Una de las principales vías oncogénicas descrita en el carcinoma urotelial son las alteraciones genéticas de FGFR3, lo cual ha llevado al desarrollo de fármacos dirigidos contra esta diana terapéutica. Las alteraciones más frecuentes de FGFR3 son las mutaciones (70%), que provocan que el receptor esté activado de manera constitutiva aun en ausencia de ligando, provocando la proliferación y transformación de la célula tumoral (13).

Varios estudios preclínicos con líneas celulares de cáncer de vejiga y modelos xenogénicos observaron la actividad antitumoral de diversos inhibidores de FGFR, lo cual ha llevado al desarrollo clínico de estos fármacos (14-16). Actualmente se están investigando diferentes estrategias, tales como inhibidores tirosín-quinasa selectivos, no selectivos, anticuerpos monoclonales y anticuerpos conjugados.

El fármaco más desarrollado es erdafitinib, un pan-inhibidor oral selectivo de FGFR1-4. Inicialmente se testó

en un ensayo fase I en 62 pacientes con diferentes tumores sólidos, de los cuales 23 presentaban diferentes alteraciones de FGFR1-4 (mutaciones, translocaciones y amplificaciones) (17). Se testaron diferentes regímenes y dosis. No se definió una dosis máxima tolerada, pero se estableció la dosis de 10 mg administrada en régimen de 7 días de tratamiento y 7 días de descanso para los ensayos de fase II. No se vio ninguna respuesta en aquellos pacientes sin alteraciones de FGFR. En los pacientes con carcinoma urotelial, la tasa de respuesta entre los diferentes niveles de dosis fue del 40%, siendo del 55% en aquellos pacientes con alteraciones de FGFR que se trataron con 9 mg de erdafitinib (18). Los efectos secundarios más frecuentes fueron hiperfosfatemia, boca seca, astenia, estomatitis y anorexia.

Recientemente se han publicado los resultados del ensayo fase II BLC2001. Pacientes con carcinoma urotelial metastásico que habían progresado al menos a un tratamiento previo basado en platino y con alteraciones de FGFR preespecificadas, se randomizaron a recibir tratamiento con erdafitinib en un régimen intermitente (10 mg cada 24 horas durante 7 días, y posteriormente 7 días de descanso) o en un régimen continuo (6 mg cada 24 horas), en una fase inicial del estudio de selección de dosis (19). Según los resultados de un primer análisis intermedio, la dosis seleccionada final fue 8 mg/día de manera continua, con escalada de dosis a 9 mg en función de los niveles de fósforo alcanzados durante el primer ciclo.

Finalmente se incluyeron 99 pacientes en la cohorte final. Todos los pacientes presentaban alteraciones de FGFR3. Se permitió haber recibido un tratamiento previo con inmunoterapia. El objetivo principal del estudio fue valorar la tasa de respuestas objetiva. Entre los objetivos secundarios se incluyó la supervivencia libre de progresión, duración de la respuesta y supervivencia global. Aproximadamente un 89% de los pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, y hasta un 43% había recibido dos o más regímenes de quimioterapia. Un 22% de los pacientes había progresado a un tratamiento previo con inmunoterapia.

La tasa de respuesta confirmada de toda la población fue del 40%, siendo de hasta un 59% en aquellos pacientes que habían recibido inmunoterapia previa. El tiempo a la primera respuesta fue de 1,4 meses. La duración mediana de la respuesta fue de 5,6 meses (IC 95%, 4,2-7,2), si bien un 30% de los pacientes respondedores mantuvieron la respuesta durante más de 12 meses. Con una mediana de seguimiento de 11 meses, la mediana de SLP fue 5,5 meses (IC 95%, 4,2-6,0), y la mediana de SG fue 13,8 meses (IC 95%, 9,8-NR). Un 46% de los pacientes presentaron efectos adversos de grado 3 o mayor, que fueron manejados con ajuste de dosis y tratamiento sintomático, siendo las toxicidades más frecuentes las mismas que en el estudio fase I. Un 13% de los pacientes discontinuaron tratamiento debido a efectos adversos.

Basado en los resultados de estos estudios, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado recientemente el uso de erdafitinib para pacientes con carcinoma urotelial metastásico en progresión a una primera línea de quimioterapia basada en platino y con alteraciones de FGFR.

Actualmente hay un estudio fase III en marcha (THOR, NCT03390504) con erdafitinib frente a tratamiento con inmunoterapia o quimioterapia en pacientes en segunda o tercera línea de tratamiento, y un fase II en monoterapia o en combinación con inmunoterapia en pacientes con enfermedad metastásica no tratados previamente.

Se han testado otros inhibidores selectivos anti-FGFR (rogratinib, infigratinib, pemigatinib) en diferentes estudios fase I/II en pacientes previamente tratados, con tasas de respuesta objetivas de aproximadamente un 25% (20-22).

#### ANTICUERPOS CONJUGADOS

Los anticuerpos conjugados (AC) son anticuerpos monoclonales específicos por antígenos tumorales, que están conjugados con fármacos citotóxicos. Representan una modalidad muy atractiva de tratamiento, dado que atacan a las células tumorales de manera selectiva limitando los efectos adversos citotóxicos en los tejidos sanos y aumentando la concentración del fármaco en los tejidos diana. La estructura del AC comprende 3 componentes: el anticuerpo monoclonal, el fármaco citotóxico y una molécula de unión. Así, el anticuerpo se une a un antígeno específico en la superficie de la célula tumoral y el AC se internaliza mediante endocitosis, liberando en fármaco citotóxico tras la degradación por los lisosomas, y ejerciendo su acción antitumoral (23,24).

Varios AC se están investigando en carcinoma urotelial avanzado. El fármaco cuyo desarrollo está más avanzado es enfortumab vedotin (ASG-22ME, EV). Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con monometil-auristatin E (MMAE), un fármaco citotóxico antimicrotúbulo que provoca apoptosis celular, y dirigido contra nectina-4, una proteína transmembrana tipo I relacionada con la transición epitelio-mesénquima, invasión y metástasis que está sobreexpresada en varios tumores, y casi en el 100% de los tumores uroteliales (25).

EV se testó inicialmente en un estudio fase I de escalada de dosis y expansión (EV-101) en pacientes con carcinoma urotelial avanzado previamente tratados con al menos una línea previa de quimioterapia a diferentes niveles de dosis (26). Los pacientes inicialmente se testaron para la expresión de nectina-4 tumoral, pero dado que el 97% de los tumores la expresaban, finalmente se decidió incluir a todos los pacientes independientemente de la expresión de nectina-4. Los resultados iniciales con 68 pacientes incluídos revelaron una tasa de respuestas del 40%, independientemente de la presencia o no de afectación hepática y

de la administración previa de inmunoterapia. El perfil de toxicidad fue aceptable, siendo la dosis recomendada para la fase II del estudio 1,25 mg/kg administrado intravenoso los días 1,8 y 15 de cada 28 días.

Este año se han comunicado los resultados de la cohorte 1 del ensayo clínico EV-201. Se trata de un estudio fase II con un solo brazo y dos cohortes, diseñado para establecer la eficacia de EV en pacientes con carcinoma urotelial avanzado previamente tratados con inmunoterapia. La cohorte 1 reclutó pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en platino y un inhibidor de *checkpoint*, mientras que la cohorte 2, actualmente en fase de reclutamiento, incluye pacientes inelegibles para cisplatino, tratados solamente con un inhibidor de *checkpoint* previo.

Así, 128 pacientes con carcinoma urotelial refractarios a quimioterapia basada en platino y a tratamiento anti-PD-1/L1 recibieron tratamiento con EV a dosis de 1,25 mg/kg intravenoso los días 1,8 y 15 cada 28 días (27). El objetivo principal fue la tasa de respuesta objetiva. Los objetivos secundarios claves fueron duración de la respuesta, SLP, SG y seguridad. La mayor parte de los pacientes presentaba enfermedad visceral, y un 40% de los pacientes tenían afectación metastásica hepática. Un 50% de los pacientes había recibido 3 o más tratamientos sistémicos previos. Los pacientes que solamente había recibido un régimen de tratamiento previo recibieron quimioterapia e inmunoterapia en combinación. La mayoría de los pacientes (80%) no habían respondido al tratamiento previo con anti-PD-1/L1. La tasa de respuesta objetiva confirmada fue del 44% (IC95%, 35,1-53,2%), incluyendo un 12% de respuestas completas. El tiempo medio a la primera respuesta fue de 1,84 meses (1,2-9,2 meses). La duración mediana de la respuesta fue de 7,6 meses (IC95%, 4,93-7,46 meses). Las respuestas fueron independientes de la respuesta previa a inmunoterapia, grupo pronóstico, afectación hepática o número de tratamientos previos recibidos.

Con una mediana de seguimiento de 10,2 meses, la SLP mediana fue de 5,8 meses (IC 95%, 4,9-7,5 meses), y la mediana de SG fue 11,7 meses (IC 95%, 9,1-no alcanzada). Los efectos secundarios más frecuentes (aproximadamente en un 50% de los pacientes) fueron fatiga, neuropatía periférica, alopecia, rash, disgeusia y anorexia. Un 12% de los pacientes discontinuaron el tratamiento por toxicidad.

Basado en los resultados de este estudio, la FDA acaba de aprobar el tratamiento con enfortumab vedotin para pacientes con carcinoma urotelial metastásico en progresión a una primera línea de quimioterapia basada en platino y a un tratamiento con inhibidor de *checkpoint*.

Actualmente está en marcha un ensayo fase III (EV-301, NCT03474107) con EV comparado con quimioterapia (vinflunina o taxanos, a elección del investigador) en pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en platino y un anti-PD-1/L1. El objetivo principal es la SG.

Otros AC han sido testados en diferentes ensayos fase I/II, destacando sacituzumab govitecan, un anticuerpo monoclonal conjugado con SN-38 (metabolito activo de irinotecán) y dirigido contra Trop-2, una glicoproteína de membrana sobreexpresada en varios tumores, entre ellos carcinoma urotelial (28). La tasa de respuesta en 100 pacientes con carcinoma urotelial avanzado refractarios a platino y anti-PD-1/L1 incluidos en un estudio fase II muestra una tasa de respuesta objetiva del 30% (29).

CORRESPONDENCIA:

Begoña Pérez Valderrama  
 Servicio de Oncología Médica  
 Hospital Universitario Virgen del Rocío  
 Avda. Manuel Siurot, s/n  
 41013 Sevilla  
 e-mail: bpvalderrama@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Von der Maase H, Hansen SW, Roberts PI, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-77.
- Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30:1107-13.
- 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.
- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicenter, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483-92.
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicenter, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67-76.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015-26.
- Necchi A, Fradet Y, Bellmunt J, et al. Three-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial: Pembrolizumab versus investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):919P.
- Grande E, Galsky MD, Arranz Arijia JA, et al. IMvigor130: a phase III study of atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):LBA14.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507(7492):315-22.
- Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171(3):540-56.
- Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, et al. Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma. *Cancer Cell* 2016;30(1):27-42.
- Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signaling in cancer. *Nat Rev Cancer* 2017;17(5):318-32.
- Di Martino EI, L'Hote CG, Kennedy W, et al. Mutant fibroblast growth factor receptor 3 induces intracellular signaling and cellular transformation in a cell type- and mutation-specific tumor. *Oncogene* 2009;28(48):4306-16.
- Karkera JD, Cardona GM, Bell K, et al. Oncogenic characterization and pharmacologic sensitivity of activating fibroblast growth factor receptor (FGFR) genetic alterations to the selective FGFR inhibitor erdafitinib. *Mol Cancer Ther* 2017;16(8):1717-26.
- Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov* 2013;3(6):636-47.
- Lamont FR, Tomlinson DC, Cooper PA, et al. Small molecule FGF receptor inhibitors block FGFR-dependent urothelial carcinoma growth in vitro and in vivo. *Br J Cancer* 2011;104(1):75-82.
- Taberero J, Bahleda R, Dienstmann R, et al. Phase I dose-escalation study of JNJ-42756493, an oral pan-fibroblast growth factor receptor inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3401-8.
- Soria JC, Italiano A, Cervantes A, et al. Safety and activity of the pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor erdafitinib in phase I study patients with advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2016;27(6):266-95.
- Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338-48.
- Schuler M, Cho BC, Sayehli CM, et al. Rogaratinib in patients with advanced cancers selected by FGFR mRNA expression: a phase I dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol* 2019;20(10):1454-66.
- Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH, et al. Efficacy of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 inhibitor, in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma with FGFR3 alterations. *Cancer Discov* 2018;8(7):812-21.
- 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 metastatic or surgically unresectable urothelial carcinoma (UC) harboring fibroblast growth factor (FGF/FGF receptor (FGFR) genetic alterations (GA)). *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):abstract 900P.
- Nagayama A, Ellisen LW, Chabner B, et al. Antibody-drug conjugates for the treatment of solid tumors: clinical experience and latest developments. *Target Oncol* 2017;12(6):719-39.
- Klute K, Nackos E, Tasaki S, et al. Microtubule inhibitor-based antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Oncol Targets Ther* 2014;7:2227-36.
- Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. *Cancer Res* 2016;76(10):3003-13.
- Rosenberg JE, Heath E, Perez R, et al. Interim analysis of a phase I dose escalation trial of ASG-22CE (ASG-22ME; enfortumab vedotin), an antibody drug conjugate (ADC) in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC). *Ann Oncol* 2016;27(6):266-95.
- 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.
- Starodub AN, Ocean AJ, Shah MA, et al. First-in-human trial of a novel anti-trop-2 antibody-SN-38 conjugate, sacituzumab govitecan, for the treatment of diverse metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2015;21(17):3870-8.
- Tagawa ST, Balar AV, 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. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 7S):abstract 354.

