

EPISODIO 1

Dr. Xu:

Hola a todos. Esto es CME on ReachMD y yo soy el Dr. Vincent Xu.

Dr. Durán:

Y yo soy el Dr. Ignacio Durán.

Dr. Xu:

Dr. Durán, ¿qué datos respaldan las recomendaciones de nuestras pautas para los regímenes de combinación basados en inmunoterapia de primera línea en el cáncer urotelial metastásico?

Dr. Durán:

Gracias, Dr. Xu, por esa pregunta interesante. Me parece relevante compartir con nuestro público que, en 2024, las combinaciones basadas en inmunoterapia han llegado a la primera línea del tratamiento sistémico, y deben ser lo primero a considerar en ese ámbito clínico. De hecho, contamos con datos de tres estudios claves para respaldar ese enfoque, y voy a tratar de resumirlos brevemente. En orden de importancia, probablemente mencionaría primero el estudio EV-302 que se publicó en marzo de 2024 en Nueva Inglaterra. En EV-302, los pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado se aleatorizaron para recibir quimioterapia convencional de carboplatino basada en platino o los anticuerpos conjugados a fármacos (ACF) enfortumab vedotina combinado con pembrolizumab.

Podríamos decir que los resultados del ensayo fueron impresionantes; los presentó Tom Powles en ESMO 2023, y creo que son bien conocidos por la comunidad médica. Pero sinteticemos y digamos que esta combinación dobló los resultados de la supervivencia libre de progresión (SLP) del grupo de control, de 6 frente a 12 con enfortumab vedotina (EV) + pembrolizumab. Además, la supervivencia global (SG) fue de casi 32 meses: 31,5 para EV + pembrolizumab frente a 16 para el grupo de quimioterapia, y los índices de riesgo fueron increíbles, 0,45 y 0,47

respectivamente. En cuanto a la respuesta, esta fue excelente, y las respuestas fueron cercanas al 70 % para EV + pembrolizumab, incluido el 30 % de respuestas completas.

Por lo tanto, creo que los datos son bastante llamativos, pero también es cierto que tal vez no todos los pacientes eran idóneos para recibir EV + pembrolizumab. Esto deja un hueco para otras opciones como quimioterapia basada en platino, seguida de avelumab de mantenimiento, y esto se basa en JAVELIN 100, un estudio que conocemos bien desde su publicación en 2020. Otra opción es que aquellos pacientes elegibles solo para cisplatino de la combinación con cisplatino/gemcitabina/nivolumab, seguido de nivolumab según los datos de CheckMate-901, publicado recientemente en Nueva Inglaterra y presentado.

Según lo indicado por la combinación, hubo mejores resultados que con la quimioterapia convencional.

Esos son los datos. Dr. Xu, ¿podría contarnos la forma en que estos datos sirvieron de información para las pautas actuales?

Dr. Xu:

Sin duda. Concuero mucho con usted, Dr. Durán. Este régimen de EV + pembrolizumab realmente ha revolucionado lo que podemos informar a los pacientes para el cáncer de vejiga urotelial metastásico de primera línea. Esta cuasiduplicación de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión es un punto de inflexión para los pacientes. En efecto, las NCCN Guidelines reflejan esto, ya que EV + pembrolizumab es el régimen recomendado, ya sea que los pacientes califiquen para cisplatino o no. La mayoría de los pacientes debe recibir EV + pembrolizumab. Como ya mencioné, es revolucionario.

No obstante, hay subconjuntos de pacientes muy específicos para los que se pueden considerar otras opciones. Me refiero a pacientes que, por alguna razón, no toleran bien el tratamiento con EV + pembrolizumab. Hay diferencias entre el enfoque con este régimen y el enfoque del

ensayo de vejiga JAVELIN con avelumab de mantenimiento después de la combinación doble con platino o el de combinación triple CheckMate con gemcitabina/cisplatino/nivolumab. Una de las diferencias clave es que, para el enfoque de combinación doble con platino, la cantidad de ciclos de quimioterapia es limitada, mientras que con EV + pembrolizumab, las personas continúan tomando enfortumab mientras puedan tolerarlo. Por eso, a los pacientes les interesa más tener un tratamiento de quimioterapia limitado.

Por otra parte, para subconjuntos muy específicos, EV presenta toxicidades exclusivas. Por ejemplo, con enfortumab, la combinación doble, hay más probabilidades de padecer neumonitis potencialmente mortal en determinadas ocasiones, además de hiperglicemia, que puede ser un problema para las personas con diabetes mal controlada. Por lo demás, la piel y las neurotoxicidades también pueden limitar la dosis. En general, es absolutamente cierto, la mayoría de los pacientes debería recibir EV + pembrolizumab, y en circunstancias muy específicas en las que no se tolera la combinación doble de platino, la inmunoterapia inicial o de mantenimiento es otra opción posible.

La otra situación muy interesante es la de los pacientes con enfermedad que afecta solamente a los ganglios linfáticos. Sabemos que esto es una señal de pronóstico favorable en el cáncer urotelial metastásico, y sabemos hace tiempo que un subconjunto pequeño de pacientes con enfermedad de ganglios linfáticos puede tener remisión prolongada incluso con los tratamientos basados en cisplatino únicamente, y más aún si se incorpora la inmunoterapia. No creo que estos factores deberían modificar nuestras recomendaciones de usar EV + pembrolizumab en la mayoría de los pacientes, pero si se requiere de otra situación en la que se pueda considerar el tratamiento basado en cisplatino.

Por último, quisiera mencionar que contamos con datos recientes de EV-302 presentados en ESMO, donde se demuestra que la expresión de nectina-4 no modificó la superioridad de EV + pembrolizumab sobre los tratamientos con combinación doble basada en platino. Por lo tanto, esto sucede a pesar de que enfortumab sea un ACF dirigido a la nectina-4.

Efectivamente, es el estándar de atención para todos los pacientes, independientemente de la expresión de nectina-4.

Dr. Durán, ¿existen circunstancias en las que emplee tratamientos alternativos para estos pacientes de primera línea?

Dr. Durán:

Gracias, Dr. Xu, no podría haber hecho un mejor resumen. Creo que puso todo en contexto. Resumió muy bien que hay un cambio de paradigma y que estamos avanzando hacia el uso de EV + pembrolizumab en la mayoría de los pacientes. Y hay algunos detalles pequeños en la selección de pacientes basada en comorbilidades. Ud. lo mencionó muy bien. Diabetes, neuropatía, esos son determinantes clave. Algunas enfermedades inmunes o autoinmunes y algunas circunstancias clínicas en las que se pueden elegir otros regímenes. Al margen de eso, creo que, actualmente, EV + pembrolizumab es el tratamiento elegido para la mayoría de los pacientes. Y creo que eso se refleja correctamente en las NCCN Guidelines.

Creo que se nos acaba el tiempo, Dr. Xu, así que tendremos que finalizar este fantástico debate. Quisiera agradecer a nuestro público, además de la NCCN por organizar estas actividades de CME. Gracias a todos.

EPISODIO 2

Dra. Srinivas:

Esto es CME on ReachMD y yo soy Sandy Srinivas.

Dr. Durán:

Y yo soy el Dr. Ignacio Durán.

Dra. Srinivas:

Dr. Durán, ¿podría explicarnos los datos que respaldan las recomendaciones de pautas para monoterapia en el entorno de segunda línea o una línea posterior del cáncer urotelial metastásico?

Dr. Durán:

Sin duda. Gracias. Es un punto importante y creo que es una situación a la que nos enfrentaremos cada vez más en las clínicas. Así que permítame compartir brevemente de qué se trata la evidencia. Para hacerlo, voy a dividir la información en cuatro bloques. Hablaremos brevemente sobre los pacientes después de la quimioterapia, probablemente una población de pacientes que cada vez será menor. Creo que el nivel más alto de pruebas del tratamiento luego de la progresión hacia la quimioterapia basada en cisplatino es, en realidad, el inhibidor de punto de control con pembrolizumab, y esto se basa en KEYNOTE-045 que ya se había comunicado en 2017. En otros estudios de fase 2 o incluso algunos análisis agrupados de fase 1, también se demostró actividad para otros inhibidores de punto de control. Aunque creo que, como ya lo he mencionado, luego de la quimioterapia, pembrolizumab es el fármaco que presenta el nivel más alto de pruebas. Pero, ¿y si mi paciente solo recibiera el inhibidor de punto de control como agente único en la primera línea? Entonces, tendríamos que pasar a EV-201. Es un estudio en el que se probó enfortumab vedotina en distintas poblaciones. Y en la cohorte 2 de EV-201, se administró EV a pacientes no elegibles para cisplatino que habían presentado progreso luego del usarse solamente el inhibidor de punto de control. Estos datos ya los habían publicado Yu y sus colegas en 2021, y, de hecho, se demostraron respuestas extraordinarias con EV de alrededor del 52 % en este contexto.

A continuación, me enfocaré muy brevemente en los datos en torno a los pacientes que progresaron luego de la quimioterapia basada en platino, seguido de inmunoterapia de mantenimiento o como segunda línea. En esta instancia, debemos hablar sobre un estudio más amplio, EV-301. En ese ensayo, se probó, en un contexto de fase 3, la hipótesis de si EV, incluso en los días 1, 8 y 15 a 1,5 o 1,25 miligramos por kilo podría ser superior a la quimioterapia. En

este contexto, la respuesta fue positiva claramente: hubo una reducción del 30 % en el riesgo de muerte y la supervivencia global media fue cercana a 13 meses para el grupo experimental de enfortumab vedotina.

Estos resultados se confirmaron posteriormente con un seguimiento más prolongado, y creo que es información muy útil e interesante para indicar cómo tratamos a los pacientes en la clínica.

Por último, en mis últimos 15 segundos, mencionaré una población de pacientes que creo que también es relevante. Y son los pacientes con alteraciones de receptor de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), sean mutaciones o fusiones. Debemos tener presente los datos de los estudios como BLC 2001 ya publicados en 2019, en los que se probó erdafitinib con resultados positivos. Sin embargo, en la cohorte 2 aleatorizada del ensayo THOR, erdafitinib no fue superior a pembrolizumab, y eso hay que tenerlo en cuenta también.

Gracias.

¿Qué piensa sobre estos datos que resumí brevemente, los cuales pueden servir como información para las pautas actuales?

Dra. Srinivas:

Por supuesto. Gracias. Creo que lo que usted dice es que los agentes más activos que tenemos para cáncer urotelial son básicamente de inmunoterapia. Está la quimioterapia con enfortumab vedotina y erdafitinib en aquellas personas con una mutación de FGFR. Pienso que las NCCN Guidelines tienen en consideración esa información para la segunda línea. Si observamos a los pacientes, el tratamiento anterior al que se sometieron, consideramos el estado de desempeño, las comorbilidades médicas, la elegibilidad para platino y el tiempo desde el último tratamiento.

Como usted dijo, creo que, para los pacientes que se han realizado quimioterapia anteriormente y que no se han sometido a inmunoterapia, los inhibidores de punto de control definitivamente se tienen en consideración en el entorno de segunda línea. Pero me parece que, a medida que vemos que EV + pembrolizumab se convierte más en una opción de primera línea, el desafío es considerar qué sería la segunda línea. Al respecto, las pautas tienen en cuenta las pruebas y si los pacientes tienen una mutación positiva de FGFR para considerar erdafitinib.

En el caso de los pacientes que se sometieron previamente a inmunoterapia y que nunca recibieron enfortumab vedotina, según lo conversado, creo que EV puede considerarse para la segunda línea si los pacientes no se expusieron previamente a este fármaco.

Dr. Durán:

Sí, creo que es un campo muy interesante actualmente, y la clave, como resumimos y se expresó muy bien en las NCCN Guidelines, es tener en cuenta cuál ha sido el tratamiento recibido en primera línea y todo el contexto clínico del paciente que nos permitirá seleccionar el tratamiento subsiguiente, además de considerar las alteraciones genómicas. Esa es la forma en que yo lo veo y pienso que es la forma en que las NCCN Guidelines efectivamente resumen esto.

Dra. Srinivas:

Bueno, eso es todo el tiempo que tenemos por hoy. Gracias por este excelente debate, Dr. Durán, y gracias al público por escucharnos.

EPISODIO 3

Dr. Durán:

Hola, esto es CME on ReachMD y yo soy Ignacio Durán.

Dra. Srinivas:

Y yo soy Sandy Srinivas.

Dr. Durán:

Empezaremos por presentar una viñeta clínica para tratar de entender el tratamiento de primera línea del cáncer urotelial metastásico con una combinación de enfortumab vedotina y pembrolizumab.

Este es el caso de un hombre de 67 años. Tiene antecedentes de tabaquismo. Tiene hipertensión arterial controlada con medicación y no cuenta con otras comorbilidades. El estado de rendimiento del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) era 1 cuando se presentó a la clínica, y se lo diagnosticó debido a un dolor en el flanco derecho y hematuria con un carcinoma urotelial del tracto superior en el riñón izquierdo con diseminación extensa en ganglios linfáticos. Esto se consideró T4, N3, M0, es decir, un cáncer urotelial de tracto superior en estadio 4.

Se evaluó al paciente en la clínica y se consideró que era elegible para recibir enfortumab vedotina y pembrolizumab. Podemos analizar más adelante cuál es la evidencia detrás de esto. Comenzó el tratamiento. Al principio, se toleró bien, pero, desde el ciclo 2, el paciente empezó a indicar fatiga que se calificó como Grado 1 y presentó algunas toxicidades de piel (principalmente alopecia) que alcanzaron el Grado 2, un poco de hiperpigmentación, piel seca y prurito. Estas se consideraron como Grado 1.

La buena noticia es que, en la primera tomografía computada, ya se mostraba una reducción considerable de las lesiones tratadas que calificaría como una respuesta parcial. Así que el paciente continuó con el tratamiento, y su evolución fue favorable. Es cierto que requirió una reducción de la dosis más adelante debido a algunas cuestiones de neuropatía sensorial periférica. Continuó presentando toxicidad cutánea que pudimos controlar con tratamientos

tópicos y, en ocasiones, algunos tratamientos sistémicos con esteroides, pero nada grave. Nunca hubo síntomas de toxicidad cutánea realmente grave.

El paciente manejó bien estos efectos secundarios después de la reducción de la dosis; actualmente, ha recibido más de 12 ciclos y continúa bajo tratamiento con respuesta parcial. Este es un ejemplo para introducir el debate. Volvemos con usted, Dra. Srinivas.

Dra. Srinivas:

Es un caso excelente, Dr. Durán. Es bastante común. También es una presentación muy típica de lo que vemos en las clínicas. Y es un gran ejemplo de por qué enfortumab con pembrolizumab tiene, en efecto, una recomendación de categoría 1 de la NCCN para pacientes con cáncer urotelial metastásico en primera línea. Se basa en EV-302, ya que el paciente también obtuvo el beneficio; la tasa de respuesta global de este régimen fue de alrededor del 68 % y la SLP fue de más de un año: cerca de 12,5 meses, con una duplicación de la supervivencia global en torno a 31,5 meses en comparación con la quimioterapia. Una parte interesante fue que el beneficio se observó independientemente de la elegibilidad de los pacientes para el cisplatino.

En el caso de su paciente, EV-302 fue para pacientes con enfermedad primaria de la vejiga, pero creo que un tercio de los pacientes que se incluyeron en EV-302 lo padecían en el tracto superior. Es algo interesante. La neuropatía periférica definitivamente es un efecto secundario común que se observa en los pacientes. ¿Cuál ha sido su estrategia en cuanto a mitigar este efecto?

Dr. Durán:

Gracias por su comentario. Tal como usted dijo, el 30 % de los pacientes en EV-302 presentaba tumores en el tracto superior. Por eso, EV + pembrolizumab resulta una elección perfectamente razonable para estos pacientes. A su vez, como lo mencionó, habrá neuropatía sensorial

periférica en casi la mitad de los pacientes. Entonces, creo que hay un punto clave, y es la educación. Debemos educar a los pacientes desde el principio. Tenemos que informarles qué pueden esperar en cuanto a toxicidad. Necesitamos instruir a los familiares también, junto con los tutores, los médicos, las enfermeras, etcétera. Si se brinda información adecuada, resulta más fácil de manejar. Si informa a los pacientes que tal vez precisen una reducción de dosis durante el tratamiento, creo que estarán mejor preparados.

Lo que yo hago en la clínica a nivel de práctica es comprobar su estado desde la perspectiva sensorial. Les arrojo o les doy un bolígrafo para ver si pueden cogerlo. Coloco un trozo de papel en la mesa para ver si pueden cogerlo, o les pido que abotonen y desabotonen su camisa. Esa es la forma práctica de ver si es una toxicidad de Grado 1 o Grado 2. En cuanto veo que la neuropatía sensorial periférica empeora y limita sus actividades diarias, interrumpimos el tratamiento y reducimos la dosis. Pero, si el paciente está bien informado, no habrá problema. Si no se informa al paciente, sobreviene la frustración y la preocupación por la falta de actividad.

Dra. Srinivas:

Sí, no podría estar más de acuerdo sobre los aspectos educativos, porque muchos de mis pacientes, cuando ven este tipo de respuesta, tienen miedo de que se detenga el tratamiento. Por eso, creo que es necesario educarlos sobre la reducción y retención de la dosis como parte de lo que se realizó en el ensayo y que podrá aplicarse a su caso.

En resumen, si consideramos la gran respuesta que se observó con EV-302, queremos que el público esté informado sobre los efectos secundarios a los que debe estar atento, que parecen ser principalmente erupciones cutáneas, fatiga, neuropatía y cómo debemos prestar mucha atención a la reducción y retención de la dosis.

Dr. Durán:

Perfecto, Dra. Srinivas. Me parece una síntesis excelente. El mensaje es que enfortumab vedotina es un régimen bastante útil con datos muy impresionantes que verdaderamente cambiaran la forma en que tratamos a los pacientes, pero debemos mantenerlos informados a ellos y a los cuidadores sobre las posibles toxicidades para mejorar la gestión de esta combinación.

Muchas gracias a todos por su atención.

Dra. Srinivas:

Gracias.

Episodio 4

Dr. Xu:

Hola. Esto es CME on ReachMD y yo soy el Dr. Vincent Xu.

Dra. Srinivas:

Hola, soy Sandy Srinivas.

Dr. Xu:

Dra. Srinivas, ¿qué datos respaldan nuestras recomendaciones de pautas para la intensificación del tratamiento con combinaciones de inhibidores de PARP en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, CPRCm, que no han recibido nuevos tratamientos hormonales o docetaxel?

Dra. Srinivas:

El concepto de fijación conjunta de receptores de andrógeno, junto con el sistema que inhibe la vía de reparación recombinada homóloga, surgió con un ensayo pequeño en el cual se

demonstró que había un beneficio en la combinación de nuevos tratamientos hormonales como abiraterona y enzalutamida con los inhibidores de PARP.

Quiero destacar tres ensayos en los que se exploró la combinación de inhibidores de PARP con nuevos tratamientos hormonales. Quiero hablar sobre el ensayo PROpel, en el que se combinó olaparib con abiraterona, el ensayo MAGNITUDE, en el que se observó niraparib más abiraterona y, por último, TALAPRO-2, donde se observó enzalutamida más talazoparib.

En los tres ensayos se observó una mejora en la supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr). El grupo con mayor beneficio de los tres ensayos fue aquel con mutaciones en los genes *BRCA*. El siguiente grupo que obtuvo máximos beneficios fue aquel con mutaciones en los genes *HRR*. Todos estos ensayos contaron con etiquetas distintas de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. PROpel con olaparib y abiraterona, y niraparib más abiraterona, la tienen específicamente para la población con mutación de *BRCA*, mientras que TALAPRO-2 cuenta con una aprobación más amplia para todos los genes *HRR*. Recientemente, nos enteramos de que TALAPRO-2 cumplió con el criterio de valoración de lograr la supervivencia global. Así que estamos muy emocionados de ver los datos en la próxima reunión.

Solo quiero destacar algunas cosas sobre estos tres estudios: se realizaron para pacientes con CPRC de primera línea; la cantidad que contaba con antecedentes de nuevo tratamiento hormonal (NHT) era muy baja. En el ensayo PROpel, fue inferior que el 1 %; en MAGNITUDE, fue del 3 %, y en TALAPRO-2, fue de un 8 %. Parte de los sujetos había recibido docetaxel con anterioridad, cerca de 1/4 de los pacientes en todos los ensayos. Mi interpretación de estos tres ensayos es que el grupo con mutación positiva de *BRCA* obtuvo el mayor beneficio. Allí se ve la tasa de riesgos más positiva. El grupo siguiente es aquel con mutación positiva de *HRR*. Y el último es el resto de los participantes.

Dr. Xu:

Genial. Muchas gracias, Dra. Srinivas. Veamos la forma en que estos ensayos que acaba de describir influirán en nuestras NCCN Guidelines.

Si observa las NCCN Guidelines para el CPRC, se desglosan según si el paciente que trata ha recibido docetaxel previamente y, lo que es más importante, si ha recibido tratamiento con inhibidor de señal de receptores androgénicos (ARSi), como abiraterona o enzalutamida. Los pacientes que no hayan recibido docetaxel o ARSi previamente son los que probablemente puedan beneficiarse más de los tratamientos combinados, y tales pacientes pueden ser candidatos para niraparib más abiraterona u olaparib más abiraterona, o talazoparib más enzalutamida, especialmente si se tienen en cuenta los datos recientes y fascinantes sobre la supervivencia global.

De manera similar, los pacientes que hayan recibido docetaxel previamente pero no ARSi pueden beneficiarse también de los tratamientos combinados con las mismas combinaciones: niraparib/abiraterona, olaparib/abiraterona o talazoparib y enzalutamida. Creo que algo a destacar es que, si observa las etiquetas de la FDA, talazoparib más enzalutamida está aprobado en casos con mutaciones de *HRR*, mientras que las demás combinaciones están aprobadas para las mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2*.

Es un poco diferente para los pacientes que hayan recibido ARSi con anterioridad. Como usted mencionó, Dra. Srinivas, aunque los pacientes con tratamiento previo de ARSi se incluyeron en estos ensayos de combinación, la cantidad de participantes fue muy reducida y fue muy difícil sacar conclusiones definitivas de esas combinaciones. Entonces, en el caso de aquellos pacientes que han progresado luego de haber recibido tratamiento previo de ARSi, olaparib o rucaparib como agentes únicos son buenas opciones para los pacientes con mutaciones de *BRCA*. No se sabe realmente si estos tratamientos combinados con niraparib más abiraterona o talazoparib más enzalutamida suman demasiado en este entorno en particular.

Una última cosa para destacar es que olaparib está aprobado para mutaciones recombinantes homólogas en los entornos de tratamiento previo con docetaxel o ARSi.

Entonces, un problema con el que me encuentro en la práctica clínica es que solo se sabe cómo enfocarse en estas mutaciones si se conoce que las mutaciones están presentes. Dra. Srinivas, siento curiosidad por saber esto: ¿cuál es su enfoque para las pruebas somáticas en pacientes con CPRC? ¿Cuándo realiza pruebas? ¿Cómo realiza las pruebas? ¿Repite pruebas en estos pacientes?

Dra. Srinivas:

Creo que ese es un punto muy importante para el público: hasta no realizar pruebas, no sabremos si albergan esta afección. Dado que contamos con opciones terapéuticas, el planteo es que debemos realizar pruebas somáticas para todos los pacientes con CPRC. Ahora, suelo hacerlo con mayor antelación, solo porque contamos con opciones en el entorno de CPRC. Y sí, repito la prueba al menos una vez, ya que puede haber problemas con la viabilidad del tejido.

Dr. Xu:

Este ha sido un debate breve pero excelente. Espero que les hayamos dado algo en qué pensar, y gracias por escucharnos.

Episodio 5

Dra. Srinivas:

Esto es CME on ReachMD y yo soy Sandy Srinivas.

Dr. Xu:

Hola, soy Vincent Xu.

Dra. Srinivas:

Empecemos el diálogo con la observación de un caso. Quisiera hablar sobre el paciente de 70 años que se sometió a una prostatectomía radical y, posteriormente, tuvo un relapso bioquímico y recibió radioterapia de rescate. Dos años después, tuvo una recidiva bioquímica y un aumento muy lento del antígeno prostático específico (APE). Tuvo un tiempo de duplicación de APE prolongado, superior a 10 meses, y lo sometimos a tratamiento de privación de andrógenos intermitente. Se realizó exploraciones de diagnóstico por imágenes convencionales que no evidenciaron metástasis. Se realizó pruebas somáticas del tumor, y lo interesante fue que se detectó una mutación de *PALB2*. Se sometió a diagnóstico de antígeno de membrana específico de próstata (PSMA) mediante el cual se revelaron múltiples ganglios retroperitoneales y mediastinales afectados, y tuvo tres metástasis óseas en la columna vertebral. Él estaba completamente asintomático, y los valores de testosterona sérica eran de alrededor de 20.

Entonces, hablemos un poco sobre lo que usted cree que sería una buena opción para este paciente. Quizá podamos hablar un poco sobre algunos de los tratamientos que pueden impulsar su decisión.

Dr. Xu:

Genial. Gracias, Dra. Srinivas. Cuando pienso en este paciente, supongo que la primera pregunta que me surge es si esta es la primera vez que se realiza una tomografía TEP PSMA. En caso afirmativo, lo otro sería si efectivamente consideraríamos a esto como CPRC. La TEP PSMA es mucho más sensible que las exploraciones de diagnóstico por imágenes convencionales que solíamos tener, así que me pregunto si los ganglios mediastinales y las metástasis óseas, por ejemplo, no se detectaron en una exploración convencional anterior. O si hacemos uso del beneficio de la duda y llamamos a esto CPRC.

Dra. Srinivas:

Bueno, estoy de acuerdo. Porque la gente ingresa con exploraciones PSMA ahora. Sí tenemos disponibles TEP PSMA para realizar a los pacientes. Pero estoy convencida de que él tiene CPRC porque veo que sus valores de APE se elevan y que tiene los niveles de testosterona de una persona castrada. La cuestión es que, en lugar de que esto sea un CPRC no metastásico genuino, creo que ahora contamos con un método de exploración mediante el cual se demuestra que tiene una enfermedad visible.

Dr. Xu:

Ya veo. Sabemos de TALAPRO-2 que actualmente contamos con la aprobación para enzalutamida más talazoparib.

Y sabemos que esta aprobación fue para mutaciones de *HRR*, no solo para *BRCA1* y *BRCA2*. Por lo tanto, este paciente se etiquetaría para enzalutamida más talazoparib.

Una duda que me surge es que, aparentemente, con las mutaciones de *HRR* que no son de *BRCA*, la tasa de respuesta puede ser un poco inferior que la observada con *BRCA1* y *BRCA2*. Por ejemplo, en TALAPRO-1, la tasa de respuesta en el subconjunto de *PALB2* fue del 25 % en comparación con un 45 a un 50 % para *BRCA1* y *BRCA2*. No obstante, creo que sería una opción excelente para este paciente, dado el beneficio de supervivencia global observado en comparación con enzalutamida (en TALAPRO-2), y eso es lo que elegiría para este paciente. Aunque debo decir que hay algunas preguntas que quedan, especialmente con nuevos datos intrigantes de ESMO para otras combinaciones como enzalutamida y radio-223 del ensayo PEACE-3, y no sabemos realmente cuál es superior.

Dra. Srinivas:

Estoy de acuerdo. Creo que las opciones para pacientes con CPRC están incrementándose, pero queremos darles a los pacientes todas las variables para que obtengan el beneficio máximo tanto en términos de SLP como de la longevidad asociada al régimen. El panel de *HRR* me resulta bastante interesante porque pienso que no se crean todos iguales. Definitivamente hay distintos niveles de respuesta según las diversas mutaciones. Me entusiasmó ver *PALB2*, porque

creo que muchas personas ven a *PALB2* como el siguiente *BRCA*. Entre todos los genes de *HRR*, creo que *PALB2* puede tener mayor respuesta en comparación con alguna otra mutación de *HRR* que pueda presentarse. No obstante, me ilusiona ver la supervivencia global de TALAPRO-2 con la combinación de talazoparib y enzalutamida en pacientes con mutación de *HRR*. Este es el único ensayo de las combinaciones de tres partes disponibles que tiene una aprobación más amplia para todos los *HRR*. Y me pone contento que mi paciente no haya tenido un NHT previo que, nuevamente, en nuestra práctica, es algo poco frecuente dado que hemos migrado los NHT a líneas más adelantadas. Así que no hay muchos pacientes en mi práctica que no hayan recibido un NHT previo para cuando avanzan a CPRC. En TALAPRO-2, una pequeña parte solo había tenido NHT previamente. Por eso, concuerdo en que es la población de pacientes que participó de TALAPRO-2, al igual que mi paciente, quienes pueden beneficiarse de la combinación.

Quizá pueda hablar brevemente sobre el perfil adverso a la que la audiencia debe prestar atención a medida que avanzamos sobre la combinación.

Dr. Xu:

Genial. Buen punto. A pesar de que este régimen de combinación ofrece ventajas claras, como no necesitar administración intravenosa (i.v.) y brindarse completamente en pastillas, los efectos secundarios son reales. A estas alturas, todos estamos muy familiarizados con los efectos secundarios de la enzalutamida, incluidos fatiga y el riesgo teórico de convulsiones en pacientes que padezcan un trastorno convulsivo. También tenemos la presencia de pacientes que reciben monoterapia con enzalutamida; sabemos que los pacientes tienen un nivel de ginecomastia importante, aunque esa afección se ve con menos frecuencia si se combina con un tratamiento de privación de andrógenos (ADT). Al observar talazoparib, en realidad, vemos los efectos secundarios tipo poli-(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP), por lo que los pacientes pueden tener una disminución en el recuento sanguíneo, citopenias y una elevación del riesgo de infección, además de fatiga y malestar gastrointestinal en algunas personas.

Dra. Srinivas:

Se han dicho muchos puntos fuertes. Con eso, se nos ha acabado el tiempo. Esperamos que este análisis breve de casos le haya resultado útil. Muchas gracias por escucharnos.

Dr. Xu:

Gracias.

Episodio 6

Dra. Srinivas:

Esto es CME on ReachMD y yo soy Sandy Srinivas.

Dr. Xu:

Y yo soy Vincent Xu.

Dra. Srinivas:

Dr. Xu, ¿podría explicarnos los datos que respaldan las recomendaciones de pautas para la selección de tratamiento de primera línea del carcinoma renal avanzado con células claras? Tal vez podríamos enfocarnos en las combinaciones de inmunoterapia y tratamiento dirigido.

Dr. Xu:

Sin duda. Creo que estamos en un gran momento ahora mismo para el carcinoma renal con células claras, porque contamos con opciones para los pacientes. Durante los últimos años, hemos tenido cuatro opciones excelentes de primera línea y todas han mostrado beneficios de SLP y SG sobre sunitinib, que era el antiguo estándar de atención. Estas cuatro combinaciones incluyen tres combinaciones de inhibidores de tirosina quinasa (ITQ) del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) más PD-1/L1, incluidas cabozantinib y nivolumab de CheckMate 9ER, lenvatinib más pembrolizumab de CLEAR, axitinib más pembrolizumab de KEYNOTE-426 e

ipilimumab más nivolumab, que es la única combinación de agentes de inmunooncología (IO) con PD-1 y un anticuerpo CTLA4, de CheckMate-214.

Estas cuatro combinaciones son excelentes opciones de primera línea para los pacientes. Y vemos cada vez más que esa decisión puede hacerse en todas las categorías de riesgo del Consorcio Internacional de Cáncer Renal Metastásico (IMDC). Solíamos pensar que ipilimumab/nivolumab era solo para riesgo intermedio y alto, pero ahora, con la actualización de las NCCN Guidelines, también se recomienda con riesgo favorable.

Cuando observamos estas opciones de ensayo para los pacientes, realmente vemos los pros y contras entre estos regímenes. Y el primer punto decisivo es si el paciente necesita IO/ITQ frente a IO/IO. Y, cuando los comparamos, los tres regímenes de IO/ITQ son similares ya que tienen una tasa de respuesta global alta, pero requieren ITQ de receptores FCEV de forma continua, algo que puede ser difícil para los pacientes a largo plazo. En contraste, al observar ipilimumab más nivolumab, la tasa de respuesta global es inferior, pero hay un subconjunto de pacientes con respuestas duraderas e incluso supervivencia libre de tratamiento luego de 2 años. En general, elijo IO/ITQ para mis pacientes muy sintomáticos si realmente necesitan una respuesta inmediata que mejore su calidad de vida. Cuando elijo IO/IO, es para pacientes que pueden darse el lujo de un riesgo un poco más elevado de progresión de la enfermedad, pero que tal vez busquen tener una respuesta duradera.

Cuando pienso en los distintos regímenes de IO/ITQ, observo las diferencias entre los ITQ. Por ejemplo, lenvatinib tiene un poco más de actividad de FGFR y una tasa de respuesta inicial muy buena al combinarse con pembrolizumab. Por otra parte, cabozantinib tiene un poco más de actividad de AXL y MET y una muy buena tasa de respuesta en metástasis óseas y cerebrales al combinarse con nivolumab. Axitinib es distinto de los demás en su semivida muy corta de 6 horas, por lo que, en realidad, utilizo axitinib/pembrolizumab cuando siento que debo interrumpir el ITQ con poca antelación.

Dra. Srinivas:

Bueno, usted menciona puntos excelentes. Quisiera interpretar lo que ha dicho y ver cómo se incorpora en nuestras NCCN Guidelines. En cuanto a lo que dijo, la NCCN divide a estos pacientes entre riesgo favorable, riesgo intermedio y riesgo alto. Todas estas opciones reciben la categoría 1 de riesgo intermedio y alto, porque hay pruebas de nivel alto y los ensayos incluyeron a muchos de estos pacientes.

Más recientemente, la NCCN también incluyó ipilimumab/nivolumab para riesgo favorable. Por eso, creo que, para nuestro público de hoy, si un paciente ingresa con cáncer renal metastásico con células claras como usted refirió, contamos con una cantidad increíble de opciones disponible. Mi opinión es que uno debe elegir el ITQ con el que se sienta más cómodo, donde sepa que tiene la capacidad de gestionar los eventos adversos, mantener a las personas en la dosis adecuada para que tengan una buena respuesta y, al mismo tiempo, poder disfrutar de su calidad de vida, porque estos tratamientos se han asociado con mejoras en longevidad, y los pacientes permanecerán bajo tratamiento por un tiempo largo. Respecto de su punto, creo que el tratamiento doble de IO facilita un intervalo libre de tratamiento, el cual considero que muchos de los pacientes agradecen.

Dr. Xu:

Gracias, Dra. Srinivas. Es genial poder estar en una situación en la que contamos con varias opciones para los pacientes. Nos da mucho en qué pensar, pero es bueno darles estas opciones a los pacientes.

Dra. Srinivas:

Ha sido un debate breve, pero maravilloso. Espero que les hayamos dado algo en qué pensar, y muchas gracias por escucharnos.

EPISODIO 7

Dr. Durán:

Esto es CME on ReachMD y yo soy el Dr. Ignacio Durán.

Dr. Xu:

Y yo soy el Dr. Vincent Xu.

Dr. Durán:

Dr. Xu, ¿cuáles son las opciones de tratamiento basadas en las pautas para la segunda línea de cáncer renal celular luego de un inhibidor de punto de control inmunológico? ¿Podría decírnoslo?

Dr. Xu:

Es una gran pregunta. Este es un campo que avanza muy rápido, y tenemos varios ensayos recientes que han modificado nuestra práctica aquí. La primera conclusión que creo que debemos recordar es que, mediante dos ensayos amplios y aleatorizados, se ha demostrado que no debemos generar estimulación con dos inhibidores de punto de control adicionales en pacientes que recientemente tuvieron una progresión en función de un inhibidor de punto de control inmunológico.

Esto se ha demostrado mediante dos ensayos. El primero fue CONTACT-03, en el que, luego de una inmunoterapia previa, se trató a los pacientes con cabozantinib con y sin atezolizumab. Este ensayo dio resultados completamente negativos. No se presentaron beneficios de supervivencia libre de progresión ni supervivencia global. Solo se agregó toxicidad proveniente de atezolizumab.

El segundo ensayo recientemente lanzado de ESMO es TiNivo-2, en el que se trataron pacientes luego de inmunoterapia previa con tivozanib solo o tivozanib más nivolumab. De nuevo, no se presentó el beneficio de supervivencia libre de progresión ni supervivencia global, y no hubo función para agregar PD-1 luego de los inhibidores de punto de control previos.

En efecto, para la mayoría de los pacientes con progresión en un régimen basado en inmunoterapia, los tratamientos de segunda y tercera línea deben enfocarse en los ITQ. Y contamos con muy buenas opciones de ITQ para este entorno. Sabemos que, según los ensayos modernos, cabozantinib tiene una tasa de respuesta objetiva del 30 al 40 % luego de la inmunoterapia previa. Esto se observó en el ensayo CaboPoint y en el grupo de monoterapia con cabozantinib de CONTACT-03. Un ITQ excelente, multidirigido. También se obtienen MET junto con FCEV, por ejemplo, y hay una respuesta favorable luego del ITQ con IO.

El otro régimen es lenvatinib, que puede combinarse con everólimus. De lo estudiado en Study 205, sabemos que la combinación de lenvatinib y everólimus tiene una tasa de respuesta objetiva del 43 % en el entorno refractario. Una ventaja de lenvatinib más everólimus es que probablemente presente la mejor oportunidad a la mayoría de los pacientes para obtener un inhibidor de mTOR, que, de lo contrario, tiene una tasa de respuesta muy baja por sí solo.

Más recientemente, se obtuvieron datos sobre tivozanib, no solo del estudio TiNivo-2 sino también de TIVO-3. De estos ensayos, sabemos que tivozanib también puede presentar actividad luego de ITQ previo y luego de inmunoterapia previa, con una tasa de respuesta dentro del rango del 20 %.

Por último, contamos con lo más reciente, la inhibición de HIF-2 alfa, y belzutifán se aprobó recientemente en EE. UU. Según LITESPARK-005, donde fue superior al everólimus de agente único y se presenta como una buena opción para los pacientes dado su excelente tolerabilidad y falta de efectos secundarios superpuestos en comparación con los ITQ.

Dr. Durán, ¿cómo afecta esto nuestras NCCN Guidelines actuales?

Dr. Durán:

Gracias, Dr. Xu. Hizo un análisis fantástico para el que será difícil poder agregar algo. Pero creo que las pautas son bastante útiles en estos contextos en los que quizá precisemos algunas ideas. Probablemente, en cuanto a cómo abordar la cantidad de pacientes, pienso que primero debemos considerar la histología como un determinante clave y, por supuesto, cuál fue el tratamiento previo recibido. Además, así es como las pautas nos guían a través de las distintas opciones de tratamiento.

Empecemos con la situación más sencilla. Cáncer renal metastásico con células claras. Nuestro paciente recibió previamente un tipo de inmunoterapia en el tratamiento de primera línea. Ud. lo resumió muy bien, pero reiteraré parte de la información brevemente. Contamos con pruebas suficientes para no promover el uso secuencial de combinaciones basadas en IO. Ud. resumió los datos de manera excelente, y las pautas instan y ofrecen la opción de cambiar a un mecanismo de acción alternativo que será mayormente en torno a inhibir la angiogénesis. Su síntesis de los datos fue respecto a cabozantinib y tivozanib, esos fármacos diferentes. Creo que eso está muy bien sintetizado.

Pero avancemos con otra situación clínica. ¿Qué sucede si mi paciente no recibió un tratamiento basado en IO en primera línea y ahora presenta progresión? Entiendo que la recomendación de las pautas es que se pueda abordar a estos pacientes con varias opciones distintas, entre las que se incluye IO como agente único en nivolumab, y esto se basa en el estudio aleatorizado de fase 3, CheckMate-025. A su vez, otra opción es cabozantinib, según el estudio METEOR de fase tres, donde se muestra el beneficio de supervivencia global para este compuesto en comparación con everólimus. Considero que, en este punto, las pautas son bastante inclusivas, y ofrecen a los pacientes una opción más amplia mediante la propuesta, asimismo, de combinaciones de IO de ITQ. En este contexto, podría ser un enfoque razonable, principalmente porque puede faltar cierta eficacia deducible de las combinaciones. Sin embargo, también es cierto que debemos hablar con los pacientes sobre la falta de pruebas de nivel uno en este entorno particular mencionado.

Luego, avanzamos a la situación complicada. Con células granulares, el mensaje es que suele haber pocos datos en este contexto. En estos estudios, suele haber múltiples tipos de tumores agrupados para examinar y, a pesar de los avances en el tratamiento de cáncer renal con células claras, la mejora para células granulares es limitada, en realidad. Faltan estudios de alta calidad y, por lo tanto, tratamos de ser muy inclusivos en las pautas. Como puede ver, hay opciones para utilizar cabozantinib, que quizá sea el fármaco que presenta más evidencia, mayormente en el contexto papilar. Pero, como mencionó correctamente antes, también podríamos utilizar lenvatinib/pembrolizumab o cabozantinib/nivolumab, e incluso hay una mención de imatinib/belantamab para pacientes con déficit de fumarato hidratasa.

En síntesis, el carcinoma de células renales (CCR) se está convirtiendo en un espacio con más actividad. Creo que debemos pensar racionalmente al secuenciar los tratamientos. Contamos con datos suficientes en el entorno de cáncer renal con células claras. Los datos de células granulares son un poco más limitados, pero pienso que estas pautas realmente nos ayudarán a enfocarnos en el tratamiento adecuado.

Dr. Xu:

Gracias por un excelente debate, Dr. Durán, y gracias a ustedes por escucharnos.

EPISODIO 8

Dr. Durán:

Esto es CME on ReachMD, y yo soy el Dr. Ignacio Durán. Hoy brindaré una perspectiva general breve sobre el cambio de dirección de las prácticas emergentes en neoplasias genitourinarias que implican tratamientos dirigidos y combinaciones.

Elegí hablar sobre el cáncer urotelial. Han ocurrido muchos cambios, y han llegado, o se han incorporado, muchas opciones de tratamiento para una población de pacientes tan complicada como la comunidad de pacientes con cáncer urotelial avanzado. Creo que esto merece

prestarle especial atención. Durante los próximos 5 minutos, trataré de enfocar toda la atención en una población difícil que tenemos en nuestras clínicas: el grupo de pacientes que no puede recibir quimioterapia basada en cisplatino. Son los denominados pacientes inelegibles para cisplatino. Para hacerlo, empezaré por repasar los datos del estudio denominado EV-103.

EV-103 es un estudio amplio y complejo que, de hecho, cuenta con muchas cohortes distintas, pero se diseñó a fin de probar EV o EV en combinación con pembrolizumab en distintos entornos de pacientes que se consideraban inelegibles para cisplatino. En este estudio, se incluyó el componente de fase 1 para el que se definió la dosis de cohortes adicionales y que llamamos la cohorte de expansión de dosis. Hay varias cohortes diferentes, incluidas las de la cohorte A a la cohorte L, pero hoy voy a hablar sobre la cohorte de expansión de dosis, cohorte A y cohorte K.

La cohorte de expansión de dosis incluyó distintos grupos de pacientes, aunque, en realidad, formó parte del estudio que precisábamos para definir la dosis recomendada de EV + pembrolizumab en fase 2. En esa cohorte de expansión de dosis, ya se observó una actividad destacada de EV más pembrolizumab. En la cohorte A, se probó EV más pembrolizumab en un estudio de un solo grupo con unos 40 pacientes inelegibles para cisplatino en primera línea. En la cohorte K, se realizó un pequeño estudio aleatorizado de fase 2 para comparar EV más pembrolizumab frente a EV solo. Entraré en detalle un poco más. La cohorte de expansión de dosis y la cohorte A, en total, incluyeron a 45 pacientes. Y en esta cohorte, vimos una señal muy potente que creo que ha sido la base de estudios adicionales. Ya vimos una tasa de respuesta global del 73 % con un 15 % de respuestas completas. Hablamos de una población de pacientes que normalmente es bastante complicada en la clínica por la falta de opciones buenas.

Si avanzamos a la otra cohorte, la cohorte K, de nuevo, vimos una actividad notable, y en esta cohorte, la tasa de respuesta global confirmada fue de un 64,5 % y un 45,2 % respectivamente en el tratamiento combinado doble de EV + pembrolizumab frente a la monoterapia con EV. Por lo tanto, fue una de las primeras señales de que EV más pembrolizumab era una

combinación bastante activa. De hecho, estos datos permitieron aprobar y dar acceso a los médicos norteamericanos a esta combinación para comenzar a usarla en dicha población. Sumado a la actividad, es importante comentar que hay algunos eventos adversos que surgen con esta combinación, y, en la cohorte K, lo que se observó en cuanto a eventos adversos más comunes relacionados con tratamiento de Grado 3 o superior fueron, básicamente, toxicidades cutáneas con erupción maculopapular en un 17 % de los pacientes, fatiga y muy pocos casos de neutropenia. En efecto, empezamos a conocer algunos datos sobre neuropatía periférica que, de hecho, se ha convertido en uno de los factores limitantes en la práctica clínica. Como dije, estos datos fueron cruciales y efectivamente permitieron utilizar EV más pembrolizumab en esa población complicada de pacientes.

Creo que estos datos interesantes de la extraordinaria actividad de los anticuerpos conjugados a fármacos como EV + pembrolizumab en el contexto del cáncer urotelial han resultado en la investigación de más combinaciones, y debemos tener en cuenta que hay otros estudios en curso actualmente que prueban EV más pembrolizumab u otras combinaciones en distintos entornos. También debemos considerar que hay diversos estudios que prueban EV con otros anticuerpos conjugados a fármacos en el entorno perioperativo. Asimismo, quisiera traer a colación un paso adicional, que es combinar no solo un anticuerpo conjugado a fármaco con pembrolizumab, sino dos. Esto es lo que llamamos el ensayo DAD, o ensayo de doble anticuerpo conjugado a fármaco. Se realizó en el instituto Dana-Farber mediante la combinación de enfortumab vedotina más sacituzumab govitecán, lo cual reveló resultados alentadores en cuanto a la eficacia y respuesta global. Ahora, se avanza un paso más con DAD I/O, o agregar la combinación doble de ACF y componente de I/O con pembrolizumab.

En resumen, y a fin de incluir mis 5 minutos sobre pacientes inelegibles para cisplatino y las combinaciones dobles, creo que efectivamente hemos definido, a través datos coherentes de distintos estudios, que EV más pembrolizumab es una opción válida en el tratamiento de esta población difícil. Y no nos detendremos aquí; haremos más estudios, no solo en el entorno

metastásico, sino en el perioperativo, y combinaremos más fármacos con el fin de intentar probar el valor de las combinaciones triples en este contexto.

Muchas gracias.

Episodio 9

Dra. Srinivas:

Hola. Esto es CME on ReachMD y yo soy Sandy Srinivas. En esta lección breve, quisiera aclarar algunas de las pruebas detrás de las combinaciones y estrategias de inmunoterapia emergentes en todos los ensayos de oncología genitourinaria.

Desglosaré esto y, primero, hablaré sobre el cáncer renal. Lo que sabemos desde la perspectiva adyuvante es que contamos con pembrolizumab, aprobado por la FDA a raíz de KEYNOTE-564. A partir de eso, tenemos dos ensayos adicionales para los que esperamos los resultados a futuro. El primero es el ensayo RAMPART, en el que se observará durvalumab durante un año después de una nefrectomía o un grupo que incluye dos dosis de tremelimumab junto con durvalumab. El criterio de valoración del ensayo amplio es la SSE y la SG. Otro ensayo que me entusiasma es LITESPARK-022, que es un desarrollo de pembrolizumab para el que contamos con aprobación hoy en día, al cual se incorporará belzutifán, el nuevo inhibidor de HIF-2, junto con pembrolizumab. Este es un ensayo de 1600 pacientes cuyo criterio de valoración será la SSE luego de una nefrectomía.

En cuanto al CCR con células claras de primera línea, tenemos cuatro combinaciones distintas de IO para pacientes con CCR metastásico. ¿Qué podemos hacer mejor? Espero con ansias los resultados del ensayo PDIGREE, que incluye a todos nuestros pacientes con enfermedad metastásica, a los que se administrará ipilimumab/nivolumab. Y, en el caso de los pacientes con enfermedad estable o sin progresión, estos se aleatorizarán para mantenimiento con nivolumab o recibirán nivolumab más cabozantinib. El último estudio de índole renal que

quisiera destacar es LITESPARK-012, en el que se observará la combinación triple de lenvatinib y pembrolizumab más belzutifán. Hay muchas cosas buenas por delante para el cáncer renal.

Avancemos con el cáncer de vejiga. En el espacio adyuvante del cáncer de vejiga invasivo muscular, actualmente tenemos tanto nivolumab como pembrolizumab, que se incluyó hace poco del estudio AMBASSADOR. El ensayo ha pasado por el grupo cooperativo es uno llamado MODERN, un estudio muy interesante basado en ADN circulante tumoral (ADNct). Los pacientes con ADNct positivo se aleatorizan con nivolumab o nivolumab más relatlimab. Y aquellos con ADNct negativo recibirán nivolumab o vigilancia.

Con respecto al espacio neoadyuvante, que se ha vuelto muy activo, recientemente vimos el estudio NIAGARA, en el que se observó la inmunoterapia con durvalumab más quimioterapia preoperatoria, seguido de durvalumab adyuvante, el cual ha sido positivo. Existen ensayos similares a NIAGARA en los que se observa pembrolizumab y nivolumab, pero también un ensayo con KEYNOTE-B15/EV-304, donde se observa la combinación de enfortumab con pembrolizumab frente a la quimioterapia. Así que hay muchos estudios interesantes en este espacio perioperatorio de los pacientes elegibles para cisplatino. Además, está el ensayo VOLGA, que se enfoca específicamente en los pacientes inelegibles para cisplatino mediante una combinación de durvalumab, tremelimumab y enfortumab vedotina. Estoy muy entusiasmado por algunas de las combinaciones de inmunoterapia emergentes en el cáncer de vejiga.

Por último, quisiera enfocar el tiempo restante en hablar sobre el cáncer de próstata. En este caso, tenemos estudios de fase 3 limitados. Como sabemos, sipuleucel-T fue la primera vacuna aprobada para el CPRC metastásico. A la fecha, hemos tenido muchos ensayos con inhibidores de punto de control de agente único con resultado negativo. Quisiera destacar algunos estudios de fase 3. El IMbassador-250 fue un ensayo de fase 3 que combinaba la inmunoterapia con atezolizumab y enzutatamida frente a enzutatamida en el CPRC metastásico, el cual fue negativo. El único ensayo en el que se informó un resultado positivo y que combinaba una IO con un ITQ FCEV fue el ensayo CONTACT-02. Este fue un ensayo amplio con 500 pacientes; el

ensayo cumplió con el criterio de valoración de haber mejorado la supervivencia libre de progresión metastásica. Los datos de supervivencia global del ensayo aún no se han desarrollado del todo, y aguardamos los resultados.

Por último, tengo que compartir mi entusiasmo por muchos estudios iniciales de fase 1 que traen la inmunoterapia a los pacientes con cáncer de próstata, los cuales incluyen estudios de tratamiento dirigido de STEAP o PSMA y los estudios de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), así como el tratamiento dirigido de PSMA y antígenos de células madre de próstata (PSCA).

Creo que el futuro es muy brillante para la combinación de inmunoterapias en neoplasias genitourinarias, y espero que este episodio les haya resultado útil.

EPISODIO 10

Dr. Durán:

Esto es CME on ReachMD y yo soy el Dr. Ignacio Durán.

Dr. Xu:

Y yo soy el Dr. Vincent Xu.

Dr. Durán, las estrategias de gestión de los distintos cánceres genitourinarios varían según la región geográfica debido a los cambios en las pautas de las distintas regiones. Dr. Durán, ¿qué información puede compartir desde la perspectiva europea, y cuáles son algunas de las pautas y los matices regulatorios que utiliza para optimizar la atención de los pacientes?

Dr. Durán:

Gracias, Dr. Xu, por esta pregunta interesante. Creo que la realidad de las estrategias de tratamiento puede cambiar entre las distintas regiones del mundo. Y pienso que hay diversas

razones que los explican; me parece valioso poder analizarlas. Permítame resumir brevemente la cuestión. Empezaré por la situación normativa.

En Europa, la región donde trabajo, el objetivo es incorporar los nuevos conocimientos en la práctica clínica lo antes posible, y creo firmemente que los oncólogos europeos están bastante al corriente con los desarrollos más recientes en el campo. De hecho, como todos sabemos, muchos de los participantes clave en los estudios fundamentales son europeos. Sin embargo, es muy cierto que, desde el punto de vista normativo, solemos estar un poco atrasados. En realidad, los datos de 2022 revelaron un atraso medio de unos 8 meses en comparación con las aprobaciones de la FDA. Primero, debemos recibir la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para que un fármaco se incorpore a la Unión Europea. El paso siguiente es el reembolso, que es igual de importante. Tiene que entender que la Unión Europea está conformada por 27 países diferentes con 27 políticas de reembolso distintas. Para darle una idea, varían mucho: en el caso de Alemania, luego de la aprobación de la EMA, se puede recetar el medicamento casi de inmediato. En realidad, se tardan unos 2 a 3 días. Y los reembolsos son muy rápidos. Y están los casos de otros países, donde, a veces, el tiempo que pasa desde la aprobación de la EMA hasta el reembolso puede ser de casi 2 años. Así que, como puede ver, la situación cambia mucho a lo largo de Europa en cuanto a los métodos normativos.

Con respecto a las pautas, no hay duda de que las NCCN Guidelines suelen ser más amplias y globales. De hecho, puedo compartirle una anécdota. Hace unos años, realicé una encuesta entre los oncólogos españoles que terminó siendo un cartel en ASCO-GU para tratar de descifrar cuáles eran las pautas más utilizadas. ¿Cuáles eran las pautas de la Sociedad Española de Oncología Médica, cuáles eran las pautas de la Sociedad Europea, cuáles las pautas locales? ¿Cuál era la respuesta? Las NCCN Guidelines eran la opción número uno. Eso significa que las NCCN Guidelines son muy bien recibidas en todo el mundo. Es cierto. Y yo tengo cierto sesgo porque formo parte, pero ESMO hizo un esfuerzo enorme por tratar de estar a tiempo. Este es uno de los problemas.

La NCCN funciona de manera muy puntual, y las pautas de la ESMO probablemente se atrasen un poco. También es cierto que hemos incorporado lo que se denomina actualizaciones electrónicas, así que no hay publicaciones, sino que se actualiza todo en línea. Aún tenemos trabajo por hacer, pero creo que se ha logrado un gran progreso. Y debemos seguir esforzándonos.

Dicho esto, volvemos a usted, Dr. Xu.

Dr. Xu:

Gracias, Dr. Durán. Es fascinante poder conocer la situación normativa en Europa. En Estados Unidos, luego de que un medicamento recibe la aprobación de la FDA, suele cubrirse casi de inmediato por Medicare y los seguros privados, generalmente poco después de la autorización. Aquí, en términos del acceso a los medicamentos, existe cierta capacidad para acceder a medicamentos no aprobados por la FDA, pero suele ser bastante difícil y requiere una conversación individual con las aseguradoras para intentar obtener su aprobación. Ciertamente, en los pocos casos en los que las NCCN Guidelines contienen recomendaciones de tratamiento que aún no fue aprobado por la FDA, el hecho de que estas figuren en las NCCN Guidelines puede resultar útil.

Cuando observamos las NCCN Guidelines, los medicamentos incluidos allí son todos medicamentos aprobados por la FDA. Sin embargo, hay ciertas situaciones en las que las NCCN Guidelines incluyen el uso genérico de fármacos aprobados por la FDA y, en esos casos, las pruebas que respaldan las NCCN Guidelines, y el hecho de que estos fármacos figuren en las pautas, realmente pueden ser de ayuda cuando hablamos con las aseguradoras sobre el uso de medicamentos genéricos para ayudar a los pacientes.

Si observamos las NCCN Guidelines, se han realizado ajustes y adaptaciones para ayudar a los médicos clínicos en distintas partes del mundo. Y quiero destacar que la NCCN cuenta con pautas globales adaptadas a regiones determinadas. Esto refleja la disponibilidad variada de

medicamentos y los distintos patrones de práctica en las regiones diferentes. Por ejemplo, ciertamente existen combinaciones de ITQ de IO disponibles en otras partes del mundo que actualmente no están disponibles en Estados Unidos.

Dr. Durán, según su experiencia tanto en España como en Canadá, ¿las pautas son distintas entre los países?

Dr. Durán:

Bueno, puede que sean levemente distintas, pero quisiera destacar algunas cosas que mencionó. Una es la relevancia de incluir una opción de tratamiento en una pauta. No hay dudas de que resulta muy útil para el reembolso del medicamento y para el respaldo de las autoridades normativas. Esto es crucial. Y para ustedes, la NCCN es crucial. Para nosotros, la NCCN ayuda, no cabe duda. Y la usamos como argumento de que otras pautas son bastante relevantes. Creo que, en general, diría que las pautas tienden a ser más o menos homogéneas. Es cierto que, en algunos países, hay mayor flexibilidad y apertura, y creo que, en parte, se debe al sistema de salud y la política de reembolso que debe adaptar en consecuencia.

En cuanto a lo que recomendó sobre la adaptación de la NCCN a otros países, creo que es una gran iniciativa. Hace años, fui parte del equipo de traducción de las NCCN Guidelines al español, y debo decir que realmente sirvió. Pienso que las personas en general y los médicos clínicos realmente acogen ese tipo de iniciativas que la NCCN debe seguir fomentando.

Dr. Xu:

Gracias por este debate excelente sobre las recomendaciones de pautas globales, y gracias por su atención.