

1. TÍTULO

Balversa® (erdafitinib) para el tratamiento del cáncer urotelial metastásico o no resecable con alteraciones FGFR3 en pacientes que hayan recibido al menos una línea previa que contenga inhibidores de PD-1 o PDL-1.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

1. **Nombre del fármaco:** Erdafitinib (Balversa®)
2. **Indicación:** Erdafitinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial irresecable o metastásico portadores de alteraciones genéticas específicas FGFR3 que hayan recibido previamente al menos una línea de tratamiento con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 en el contexto de enfermedad irresecable o metastásica
3. **Dosificación:** La dosis inicial recomendada de erdafitinib es de 8 mg por vía oral una vez al día. Si la concentración sérica de fosfato entre los días 14 y 21 de inicio del tratamiento es $< 9,0$ mg/dl ($< 2,91$ mmol/l) y no se objetiva otra toxicidad se ha de aumentar a 9 mg una vez al día
4. **Biomarcador** es preciso la realización de pruebas moleculares para detectar alteraciones del FGFR en pacientes con cáncer urotelial metastásico antes de iniciar el tratamiento con erdafitinib
5. **Aprobado por la EMA** el 23 de agosto de 2024 para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer urotelial irresecable o metastásico portadores de alteraciones genéticas específicas FGFR3 que hayan recibido previamente al menos una línea de tratamiento con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 en el contexto del tratamiento irresecable o metastásico. Ha sido calificado por la escala de beneficio clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO-MCBS v1.1) con categoría 4.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME Noviembre 2024

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer urotelial (CU), comprende los cánceres de vejiga, pelvis renal, uréteres y uretra. Los tumores vesicales, representan entre el 90-95% de los CU mientras que los tumores del tracto superior suponen el 5-10% de todos los CU.

En España se estima que en 2024 se diagnostiquen 22.097 casos de cáncer de vejiga (1). Aproximadamente el 5% de los pacientes se diagnosticarán con enfermedad metastásica de entrada. Además, en torno al 50% de los pacientes con tumores músculo invasivos localizados que reciben tratamiento local, recaerán desarrollando metástasis con una esperanza de vida en ese momento sin tratamiento de 3 a 6 meses.

Desde finales de los años 80, el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad irresecable o metastásica ha sido la QT basada en cisplatino (carboplatino en los pacientes *unfit* para cisplatino), con un alto porcentaje de respuestas en torno al 48% (2,3) y un beneficio clínico del 75-80%, pero ambos poco duraderos en el tiempo por lo que la SG no supera los 12-15 meses. Por ello la incorporación de la inmunoterapia de mantenimiento con avelumab (4) demostró un primer hito mejorando la SG y SLP de los pacientes en primera línea. Recientemente tras los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados que camparan la QT estándar basada en platino con nuevas combinaciones en este escenario, se han aprobado en primera línea dos nuevos tratamientos: la combinación de enfortumab vedotin más pembrolizumab (5) y la combinación de CDDP + gemcitabina + nivolumab (6). Así enfortumab vedotin más pembrolizumab, ha pasado a ser el tratamiento de elección en primera línea, para los pacientes que no presentan contraindicación, en base a un beneficio en SG, SLP y tasa de respuestas globales y completas frente a QT basada en platino. Por otra parte, la combinación de CDDP + gemcitabina + nivolumab en pacientes elegibles para cisplatino, también ha demostrado beneficio en SG, SLP y RR incluidas RC frente a cisplatino + gemcitabina.

Las opciones terapéuticas más allá del tratamiento con QT e inmunoterapia, son limitadas. La QT en monoterapia (vinflunina, taxanos) presentan un beneficio clínico muy limitado (RR 10-20%) (7). Más recientemente se ha aprobado enfortumab vedotin tras la progresión a QT y a agentes antiPD(L)1 en base a un beneficio en SG frente a QT (12.91 meses vs 8.94 meses; HR 0.704, 95% CI: 0.581, 0.852) (8). Todas estas opciones aún están más limitadas por la presencia de comorbilidades como la diabetes, fragilidad del paciente o toxicidades residuales de los tratamientos previos como la neuropatía. Además, estudios de vida real indican que sólo un 29% de los pacientes reciben tratamiento de 3ª línea tras QT e inmunoterapia (9)

A día de hoy, no disponemos de evidencia clínica que nos guíe la secuencia óptima tras la progresión a tratamiento con enfortumab vedotin + pembrolizumab.

Ninguna de las terapias mencionadas se selecciona por biomarcador, pero en CU al igual que en todo el campo de la oncología, se están buscando biomarcadores predictivos que nos ayuden a seleccionar el tratamiento óptimo para cada paciente y

en este sentido, el avance más importante en los últimos años ha sido el reconocimiento de alteraciones en FGFR como marcador predictivo de respuesta a inhibidores de FGFR. Las alteraciones del FGFR se producen en el 10% al 20% de los pacientes con carcinoma urotelial metastásico (mUC) (10,11), siendo las más comunes las mutaciones activadoras del FGFR3 (12,13). FGFR3 es esencial en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis. Las mutaciones del FGFR3 podrían conferir mayor capacidad proliferativa a las células tumorales, con adquisición de mayor número de mutaciones y mayor agresividad (14). La inhibición del FGFR3 en estas células inhibe la proliferación e induce a la apoptosis, por lo que este receptor ha surgido como un objetivo terapéutico común y potencialmente tratable en esta enfermedad. Además, los tumores uroteliales con alteración en FGFR, parecen asociarse con mayor frecuencia a subtipo luminal 1 que como sabemos es más frío inmunológicamente con baja expresión de marcadores inmunológicos

Erdafitinib (Balversa®) es un inhibidor de tirosina quinasa pan-FGFR que recibe la aprobación acelerada el 12 de abril de 2019 por la FDA para el tratamiento de pacientes con CU localmente avanzado o metastásico que presenta alteraciones susceptibles a FGFR3 o FGFR2 y que han progresado a una QT previa basada en platino, y el 19 de enero de 2024 recibe aprobación completa, tras los datos del estudio THOR, para pacientes adultos diagnosticados de CU localmente avanzado o metastásico con alteraciones genéticas susceptibles FGFR3 que hubiesen progresado tras al menos una línea de terapia sistémica previa, no estando recomendado para el tratamiento de pacientes que son elegibles para inhibidores de PD(L)-1 y no lo han recibido previamente. Erdafitinib también ha sido aprobado por la EMA el 23 de agosto de 2024 para el tratamiento de pacientes adultos con CU irresecable o metastásico portadores de alteraciones genéticas específicas FGFR3 que hayan recibido previamente al menos una línea de tratamiento con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 en el contexto del tratamiento irresecable o metastásico

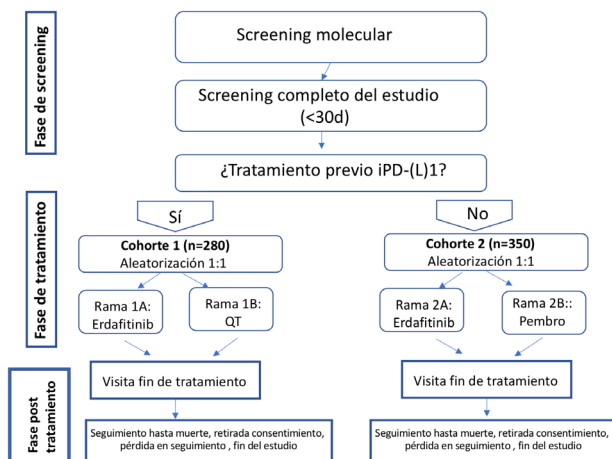
5. EFICACIA

La aprobación de erdafitinib para la indicación que nos ocupa se basa en los datos de la cohorte 1 del estudio BCL3001 (15) (estudio THOR): Estudio fase 3 abierto, controlado y aleatorizado 1:1 con dos cohortes independientes.

- La cohorte 1 (que ha llevado a la aprobación por la EMA) evaluó la monoterapia con erdafitinib frente a la quimioterapia elegida por el investigador (docetaxel o vinflunina) en pacientes con CU avanzado y alteraciones específicas de FGFR, que habían progresado durante o tras 1 o 2 líneas de terapia previas, con al menos 1 línea que incluyera anti-PD-(L)1 como monoterapia o como terapia combinada; y no más de 2 líneas previas de tratamiento sistémico. La elección del tipo de quimioterapia (es decir, docetaxel o vinflunina) la realizó el investigador a nivel del Centro antes de la inclusión de los sujetos.
- La cohorte 2 evaluó la monoterapia con erdafitinib frente a pembrolizumab en pacientes con cáncer urotelial avanzado y alteraciones específicas de FGFR, que

habían progresado durante o después de una línea previa de tratamiento sistémico y que no habían recibido tratamiento previo con un agente anti-PD-(L)1

Figura 1: esquema del diseño del estudio BCL3001



A partir de ahora comentaremos sólo los datos de la cohorte 1 ya que son los que han llevado a la aprobación de erdafitinib por la EMA

En esta cohorte se incluyeron pacientes con edad $\geq$ a 18 años, diagnosticados de CU metastásico o localmente avanzado no quirúrgico, con mutaciones o fusiones FGFR3/2. Los pacientes, debían de presentar un ECOG de 0-2, una adecuada función orgánica y haber presentado progresión de enfermedad tras una terapia sistémica previa que incluyese un anti PD1 o antiPDL1, pero no podían haber recibido más de 2 líneas de tratamiento previas. Los tratamientos con anti-PD-(L)1 recibidos con mayor frecuencia fueron pembrolizumab (35,3 %), avelumab (22,2 %) y atezolizumab (19,5 %). No era necesario el tratamiento previo con quimioterapia; sin embargo, la mayoría de los pacientes (89,1%) había recibido al menos una línea previa de quimioterapia, en su mayoría basada en platino, (89,7 % en el grupo experimental, 85,4 % en la rama control) siendo más frecuente cisplatino (55,9 % en el grupo de erdafitinib, 45,4 % en el grupo de quimioterapia) seguido de carboplatino (27,2 % vs, 31,5 %).

La elegibilidad molecular, se llevó a cabo en laboratorio central (74,6%) a partir de tejido tumoral mediante el kit Qiagen Therascreen® FGFR RGQ RT-PCR o a nivel local (25,4%) en muestras históricas de tejido o sangre mediante NGS. Entre los pacientes incluidos en los análisis locales que disponían de muestras tumorales para el análisis de confirmación, se observó una concordancia del 75,6% con el análisis del laboratorio central.

Los tumores debían tener al menos 1 de las siguientes translocaciones: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; o 1 de las siguientes mutaciones del gen FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Todos los pacientes de la cohorte del estudio con alteraciones del gen FGFR tenían al menos 1 alteración del

gen FGFR3. FGFR3-S249C fue la alteración más prevalente (46,6 %), seguida de FGFR3-Y373C (16,9 %) y la fusión FGFR3-TACC3 (9,8 %).

Se excluyeron del ensayo los pacientes con afectación SNC, enfermedad cardiovascular no controlada en los 3 meses previos o prolongación del intervalo QTc $\geq$ 481 ms, así como pacientes con retinopatía serosa central o desprendimiento del epitelio pigmentario de retina de cualquier grado.

En cuanto a las características demográficas los pacientes presentaban una mediana de edad de 67 años (32-86) con un 41% de pacientes > 70 años. La mayoría eran varones (71,4%), europeos (60,9%) y de raza blanca (54,1%). El 74% de los pacientes presentaba M1 viscerales. En cuanto a la localización del tumor en el 66,5% de los casos fue el tracto inferior mientras que el 33,5% fue en tracto superior. La mayoría de los pacientes tenían ECOG 0-1 y sólo el 9,4% presentaban ECOG 2 a la inclusión en el estudio.

Los pacientes asignados a la rama experimental recibieron erdafitinib por vía oral con o sin alimentos a una dosis inicial de 8 mg una vez al día considerándose el ciclo de 21 días. Se realizó control del nivel de fosfato sérico en el día 14 del ciclo 1 y si el valor era $<$ de 9,0 mg/dl y no había otra toxicidad relacionada con el tratamiento, se aumentaba la dosis a 9 mg/24h. En el protocolo del estudio se proporcionaron recomendaciones específicas para modificaciones o retrasos de la dosis en caso de toxicidad ocular, cutánea, ungueal, de sequedad de boca/mucositis y de hiperfosfatemia.

Los pacientes asignados al azar al grupo de control recibieron vinflunina o docetaxel a elección del investigador (la elección se debía llevar a cabo antes de la inclusión del paciente en el estudio). Vinflunina se administró a una dosis de 320 mg/m² cada 3 semanas. Docetaxel se administró a una dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas.

Los pacientes debían continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable, retirada del consentimiento o decisión del investigador de interrumpirlo.

En cuanto a los **objetivos** del estudio, el objetivo principal fue demostrar beneficio en SG de erdafitinib frente a QT medida desde la fecha de la aleatorización hasta la muerte del paciente. Y como objetivos secundarios (con evaluación jerárquica tras conseguirse el objetivo principal y en el orden que se indica): SLP, evaluada por RECIST v1.1 por el investigador, tasa de respuesta objetiva, proporción de pacientes que alcanzan RC o RP por RECIST v1.1 evaluada por investigador, duración de la respuesta, seguridad y tiempo hasta deterioro de síntomas urinarios valorado con la puntuación de 3 items del FACT- BL (BL:1 incontinencia urinaria, BL2: frecuencia urinaria, BL3:dolor urinario).

Se incluyeron 266 pacientes asignados 1:1 al grupo de erdafitinib (136) y al grupo de QT (130) (1 paciente del grupo experimental no recibió erdafitinib y 18 pacientes del grupo control no recibieron QT). El primer paciente se incluyó el 6 de agosto de 2018 y la fecha de corte fue el 15 de enero de 2023.

Los pacientes se estratificaron según:

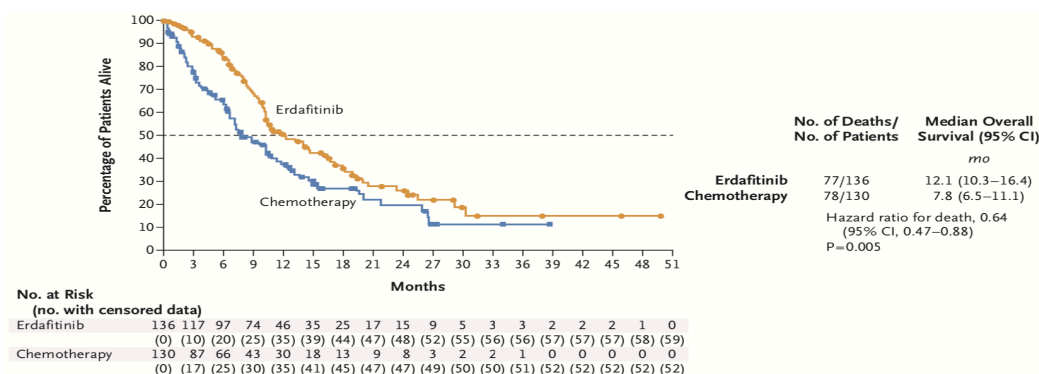
- Región (Norte de América vs UE vs resto del mundo)
- ECOG (0 o 1 vs 2)
- Distribución de la enfermedad (presencia vs ausencia de M1 viscerales) (si,no)

Se llevaron a cabo 6 enmiendas al protocolo y se realizaron inspecciones BPC en Corea, España, Italia y US sin presentar observaciones

Datos de eficacia

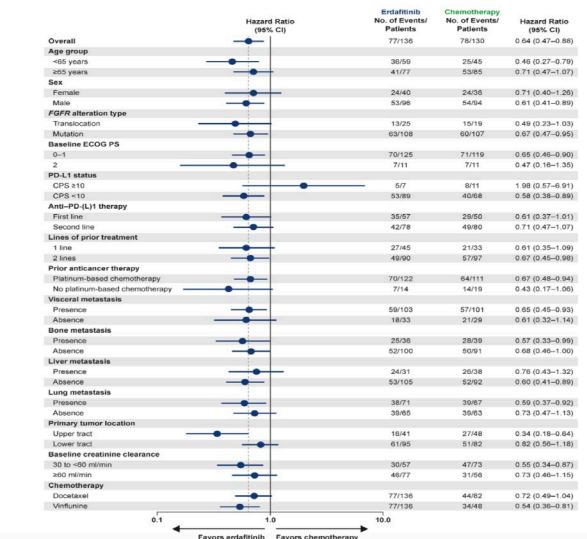
La duración media del seguimiento para la supervivencia fue de 15,9 meses (18,0 meses en el grupo de erdafitinib y 14,9 meses en el grupo de quimioterapia). En el análisis intermedio, se habían producido 155 muertes. La **SG** media fue de 12,1 meses en el grupo de erdafitinib (IC 95%: 10,3, 16,4) y de 7,8 meses en el grupo de quimioterapia (IC 95%: 6,5, 11,1), con un HR estimado de muerte de 0,64 (IC 95%: 0,47, 0,88; $p = 0,005$) (Fig. 2). El porcentaje estimado de pacientes vivos a los 6 y 12 meses fue del 85% (IC 95%: 77, 90) y 51% (IC 95%: 41, 60), respectivamente, en el grupo de erdafitinib y del 66% (IC 95%: 56, 74) y 38% (IC 95%: 28, 47), respectivamente, en el grupo de quimioterapia.

Figura 2: Supervivencia Global



Los resultados del análisis de SG por subgrupos se muestran en la Figura 3

Figura 3: Supervivencia Global por subgrupos



Tras llevar a cabo el análisis intermedio, el comité de seguimiento de datos independiente hizo una recomendación para detener el ensayo, comunicar los datos y permitir el cruce en la rama de QT a erdafitinib.

Como hemos comentado anteriormente sólo 1 paciente de la rama experimental no recibió el tratamiento asignado frente a 18 pacientes de la rama de QT por lo que se realizó un análisis de sensibilidad post-hoc utilizando la población de seguridad para evaluar el impacto de esta asimetría. Este análisis mostró resultados consistentes con el análisis ITT (SG: HR 0,68; IC 95%: 0,49, 0,94)

La mediana de **supervivencia libre de progresión** fue de 5,6 meses (IC 95 %: 4,4, 5,7) en el grupo de erdafitinib y de 2,7 meses (IC 95 %: 1,8, 3,7) en el grupo de quimioterapia, con un HR de progresión o muerte de 0,58 (IC 95 %, 0,44, 0,78; P < 0,001) (Fig 4 y fig 5))

Figura 4: Supervivencia Libre de progresión

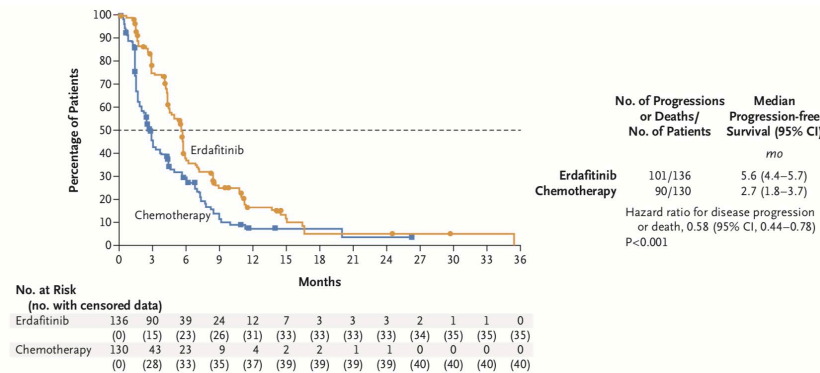
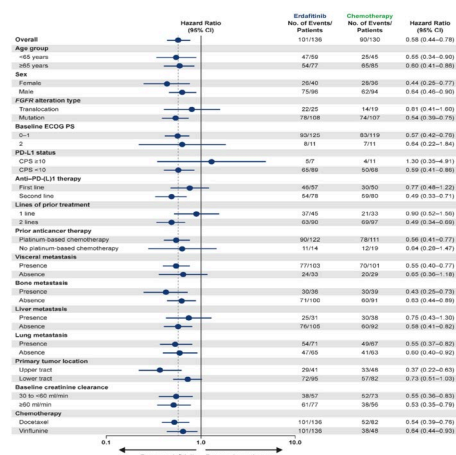
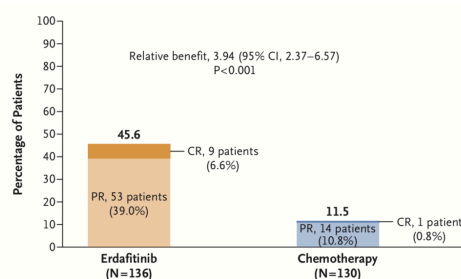


Figura 5: Supervivencia libre de progresión por subgrupos



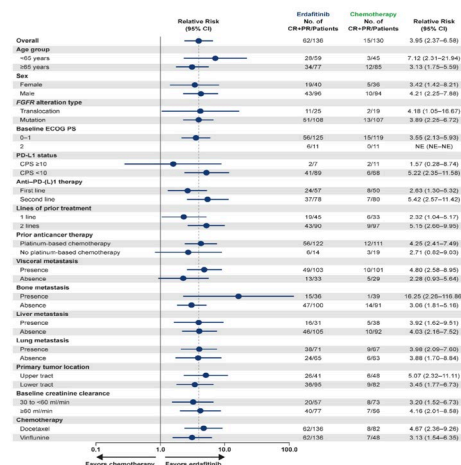
El porcentaje de pacientes con una **respuesta objetiva** según la evaluación del investigador fue favorable al grupo de erdafitinib (45,6 % vs 11,5 %; beneficio relativo, 3,94; IC 95 %, 2,37, 6,57; p < 0,001) (Fig 6) En el grupo de erdafitinib, 9 pacientes (6,6 %) presentaron una respuesta completa y 53 (39,0 %) presentaron una respuesta parcial; En el grupo de quimioterapia, 1 paciente (0,8%) realizó una respuesta completa y 14 (10,8%) realizaron una respuesta parcial.

Figura 6: Respuestas objetivas



Los resultados de los análisis de subgrupos de se muestran en la Figura 7

Figura 7: Respuestas objetivas por subgrupos



El porcentaje de pacientes con una respuesta objetiva confirmada por evaluación del investigador (dos o más evaluaciones consecutivas) fue del 35,3% en el grupo de erdafitinib y del 8,5% en el grupo control (beneficio relativo, 4,16; IC 95%, 2,27, 7,64). La mediana **de duración de la respuesta** fue de 4,9 meses (IC 95%, 3,8, 7,5) en el grupo de erdafitinib y de 5,6 meses (IC 95%, 2,1, 6,0) en el grupo de quimioterapia. En cuanto a terapias subsiguientes, 92 pacientes (34,6%) recibieron terapia posterior (44 (32,4%) en la rama experimental vs 48 (36,9%) en la rama control) Tabla 1

Tabla 1: Terapias subsiguientes

Pac que reciben subsiguiente terapia n (%)	Erdafitinib (N= 136)	Quimioterapia (N=130)
Cualquier terapia	44 (32,4)	48 (36,9)
Nº de L subsiguientes		
- 1	33 (24,3)	40 (30,8)
- 2	9 (6,6)	8 (6,2)
- 3	0	0
- >3	2 (1,5)	0
Quimioterapia	21 (15,4)	21 (16,2)
Inmunoterapia	9 (6,6)	9 (6,9)
Inhibidores FGFR	3 (2,2)	10 (7,7)
AC conjugados	22 (16,2)	14 (10,8)
Otras terapias sistémicas	2 (1,5)	1 (0,8)
Terapia investigación	0	3 (2,3)

Como se ha comentado en los criterios de inclusión, no era requisito de elegibilidad el haber recibido QT previa con platino de forma que el 10,3% de los pacientes de la rama experimental y el 14,9% de los pacientes de la rama control no habían recibido tratamiento previo con platino. Así, se realizó un análisis definido a posteriori del efecto de la QT previa con platino. Se encontraron diferencias notables en las características basales entre un grupo y otro, 21,9% habían recibido sólo una línea de tratamiento sistémico previo frente al 81,8%, el 76% presentaban a la inclusión M1 viscerales frente al 63,6%, CL cr < 60ml/min fue del 47,6% frente al 57,6%. En la tabla 2 se exponen los datos de este análisis.

Tabla 2: Tratamiento previo con platino

	Erdafitinib	Quimioterapia
n		
Platino	122	111
No platino	14	19
mSG (IC 95%)		
Platino	11,56 (10,18, 15,74)	7,72 (6,31, 11,30)
No platino	20,53 (6,11, NE)	8,74 (2,37, 19,98)
mSLP (IC 95%)		
Platino	5,52 (4,37, 5,62)	2,73 (1,54, 3,58)
No platino	5,88 (2,79, 8,31)	2,53 (1,28,8,41)
RR (n, % confirmado)		
Platino	44 (36,1%)	9 (8,1%)
No platino	4 (8,6%)	2 (10,5%)

6. SEGURIDAD

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 135 pacientes del grupo de erdafitinib y 112 pacientes del grupo de quimioterapia recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado. La duración media de la exposición al tratamiento fue de 4,8 meses (0,2 a 38,2) para erdafitinib frente a 1,4 meses (0,03 a 27) para QT. El 77% de los pacientes asignados a la rama de erdafitinib aumentaron dosis de 8 a 9 mg al día y el 48% mantuvo una dosis de 8 mg o más sin necesidad de reducciones posteriores.

El 98,5% de los pacientes de la rama experimental y el 97,3% de la rama control presentaron efectos adversos de cualquier grado siendo G3-4 en el 45,9% de los pacientes tratados con erdafitinib frente al 46,4% de los pacientes tratados con QT. En la tabla 3 se exponen los principales efectos adversos con cada una de las terapias.

Tabla 3: Efectos adversos

Event	Erdafitinib (N=135)				Chemotherapy (N=112)			
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3
	<i>number (percent)</i>							
Hyperphosphatemia	108 (80.0)	70 (51.9)	31 (23.0)	7 (5.2)	0	0	0	0
Diarrhea	84 (62.2)	49 (36.3)	31 (23.0)	4 (3.0)	19 (17.0)	7 (6.2)	9 (8.0)	3 (2.7)
Stomatitis	65 (48.1)	22 (16.3)	32 (23.7)	11 (8.1)	14 (12.5)	4 (3.6)	8 (7.1)	2 (1.8)
Dry mouth	53 (39.3)	45 (33.3)	8 (5.9)	0	4 (3.6)	4 (3.6)	0	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	41 (30.4)	6 (4.4)	22 (16.3)	13 (9.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
Dysgeusia	37 (27.4)	28 (20.7)	8 (5.9)	1 (0.7)	8 (7.1)	5 (4.5)	3 (2.7)	0
Alanine aminotransferase increased	37 (27.4)	24 (17.8)	9 (6.7)	4 (3.0)	4 (3.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
Constipation	36 (26.7)	24 (17.8)	12 (8.9)	0	31 (27.7)	13 (11.6)	16 (14.3)	2 (1.8)
Decreased appetite	36 (26.7)	18 (13.3)	14 (10.4)	4 (3.0)	23 (20.5)	10 (8.9)	10 (8.9)	3 (2.7)
Anemia	35 (25.9)	10 (7.4)	15 (11.1)	10 (7.4)	36 (32.1)	8 (7.1)	19 (17.0)	9 (8.0)
Alopecia	34 (25.2)	29 (21.5)	4 (3.0)	1 (0.7)	27 (24.1)	16 (14.3)	11 (9.8)	0
Dry skin	31 (23.0)	23 (17.0)	6 (4.4)	2 (1.5)	5 (4.5)	4 (3.6)	1 (0.9)	0
Onycholysis	31 (23.0)	9 (6.7)	14 (10.4)	8 (5.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0
Weight decreased	30 (22.2)	12 (8.9)	15 (11.1)	3 (2.2)	3 (2.7)	3 (2.7)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	29 (21.5)	21 (15.6)	5 (3.7)	3 (2.2)	3 (2.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	0
Onychomadesis	28 (20.7)	9 (6.7)	17 (12.6)	2 (1.5)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0
Nail discoloration	24 (17.8)	16 (11.9)	7 (5.2)	1 (0.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0
Dry eye	23 (17.0)	20 (14.8)	3 (2.2)	0	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0
Asthenia	20 (14.8)	6 (4.4)	12 (8.9)	2 (1.5)	28 (25.0)	9 (8.0)	15 (13.4)	4 (3.6)
Nausea	20 (14.8)	10 (7.4)	8 (5.9)	2 (1.5)	27 (24.1)	15 (13.4)	10 (8.9)	2 (1.8)
Neutropenia	0	0	0	0	22 (19.6)	1 (0.9)	5 (4.5)	16 (14.3)
Fatigue	20 (14.8)	12 (8.9)	8 (5.9)	0	21 (18.8)	13 (11.6)	4 (3.6)	4 (3.6)

* Listed are adverse events (of any cause) that emerged or worsened during treatment, according to preferred term and highest grade, and that were reported in more than 15% of the patients in either treatment group.

Los eventos adversos de grado 3 o 4 que fueron de interés sobre la base del perfil de seguridad conocido de erdafitinib incluyeron trastornos de la piel (en el 11,9% de los pacientes), trastornos de las uñas (en el 11,1%), retinopatía serosa central (en el 2,2%) y otros trastornos oculares (en el 2,2%). En 16 de 23 pacientes (70%) con retinopatía serosa central de cualquier grado, los eventos se habían resuelto en la fecha de corte; de los 7 pacientes que permanecían con retinopatía, 5 la presentaban en grado 1.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes de grado 3 o superior en la rama de erdafitinib fueron síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (9,6 %), estomatitis (8,1 %), onicosis (5,9 %) e hiperfosfatemia (5,2 %) y en la rama de QT neutropenia (14,3 %) y anemia (8%).

Seis pacientes (4,4 %) del grupo de erdafitinib y siete pacientes (6,2 %) del grupo de quimioterapia, presentaron eventos adversos que condujeron a la muerte. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento que llevaron a la muerte ocurrieron en menos pacientes en el grupo de erdafitinib que en el grupo de quimioterapia (1 paciente [0,7%], debido a muerte súbita, frente a 6 pacientes [5,4%], incluidos 2 con neutropenia febril y shock séptico y 1 con neumonía atípica y neutropenia febril).

La interrupción del tratamiento debido a efectos adversos de cualquier causa se produjo en el 14,1% de los pacientes tratados con erdafitinib y en el 17,9% de los pacientes tratados con QT. Y en cuanto a la interrupción por efectos adversos relacionados con el tratamiento ocurrió con menor frecuencia en los pacientes tratados con erdafitinib (8,1% vs 13,4%).

En cuanto a los efectos adversos de especial interés de erdafitinib, todos ellos efectos de clase de los inhibidores FGFR, cabe destacar:

- La retinopatía serosa central que ocurre en el 20,1% de los pacientes incluidos en el estudio BCL3001 (ambas cohortes) siendo G3-4 en el 1,6%, llevando a la reducción de dosis en el 13% de casos, a la interrupción en el 8,1% y a la discontinuación en el 2,6%. La mediana de tiempo a la aparición del primer episodio de cualquier grado es de 44 días (5-274) y de 52 días (24-111) para el grado 3.
- La hiperfosfatemia es una anomalía de laboratorio transitoria y esperada de los inhibidores del FGFR debido a su mecanismo de acción. La hiperfosfatemia se clasificó como un evento adverso de relevancia clínica y se proporcionaron recomendaciones detalladas para el manejo de los niveles elevados de fosfato en el protocolo que se han reflejado también en ficha técnica. Aparece en el 78,6% de todos los pacientes tratados con erdafitinib en el ensayo BCL3001 siendo G 3 ó 4 en el 2,6% de los pacientes y grado 4 en el 0,3% (1 paciente). Llevó a un 3,6% de reducciones de dosis y a un 4,5% de interrupciones sin ninguna discontinuación. El tiempo al primer evento de cualquier grado fue de 15,5 días (8- 337) y en grado 3 de 35,5 días (22-190). Este efecto adverso se resolvió en el 82,6% de los casos
- La toxicidad ungueal ocurre en el 62,3% de los pacientes incluidos en el estudio BCL3001 que reciben tratamiento con erdafitinib siendo grado 3 en el 12,7% de los casos. Esta toxicidad llevó a un 22,7% de reducciones de dosis, a un 21,4% de interrupciones y a un 2,6% de discontinuaciones. La mediana de tiempo de aparición en cualquier grado fue de 59 días (2; 617) y en el grado 3 de 104 días (50; 357). La toxicidad ungueal se resolvió en el 22,9% de los casos.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Erdafitinib en monoterapia ha sido aprobado por la EMA con fecha de 23 de agosto de 2024 para el tratamiento de pacientes adultos con CU irresecable o metastásico con alteraciones genéticas susceptibles en FGFR3 que han recibido previamente al menos una línea de terapia basada en inhibidor de PD-1 o PD-L1 en el escenario de enfermedad metastásica o irresecable

Ha sido categorizado por la ESMO-MCBS v1.1 con categoría 4, con fecha de 28 de junio de 2024, con el formulario 2a, empleando como objetivo principal la SG. Siendo la SG del brazo control de 7,8 meses (inferior a 12 meses), aumenta la mSG en 4,3 meses, con una HR 0,64 (0,47-0,88). En el momento de la publicación del informe los resultados de calidad de vida estaban pendientes.(16)

La FDA presenta aprobación acelerada el 12 de abril de 2019 y el 29 de enero de 2024 pasa a aprobación completa tras los datos de eficacia del estudio THOR, para pacientes adultos diagnosticados de CU localmente avanzado o metastásico con alteraciones genéticas susceptibles FGFR3 que hubiesen progresado tras al menos una línea de terapia sistémica previa. No está recomendado para el tratamiento de

pacientes que son elegibles para inhibidores de PD(L)1 y no lo han recibido previamente.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Erdafitinib ha demostrado beneficio en SG estadísticamente significativo frente a QT en pacientes con CU avanzado o metastásico que presentan alteraciones en FGFR y han progresado a al menos un tratamiento previo basado en anti PD1 o anti PDL1 (12,1 meses frente a 7,8 meses: HR 0,64). Erdafitinib también se asoció a mayor SLP y mayor probabilidad de respuesta objetiva y duración de la misma que el tratamiento con QT. Estos datos respaldan la recomendación de realizar pruebas moleculares en pacientes con CU avanzado o metastásico para identificar aquellos con alteraciones en FGFR que pudiesen beneficiarse del uso de erdafitinib.

En cuanto al comparador utilizado, en el momento que se inició el estudio, se considera adecuado. Enfortumab vedotin, recomendado en las guías en el momento actual para pacientes que han progresado tras QT e inmunoterapia, recibió la aprobación en Europa en abril de 2022.

Los objetivos del estudio también se consideran adecuados. La SG como objetivo principal y la SLP y TRO son objetivos secundarios estándar en un estudio en el que la SG es el objetivo principal. Además, estos objetivos siguen un orden jerárquico. La calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes se valoró utilizando 3 medidas PRO: FACT-BI, PGIS y EQ-5D-5L. Estas son medidas estandarizadas apropiadas para la población objetivo.

Los factores elegidos para la estratificación también se consideran adecuados ya que el pronóstico de los pacientes difiere según existan o no M1 viscerales y según ECOG. Además, el manejo y las pautas de tratamiento pueden ser diferentes según la región geográfica por lo que la estratificación elegida por región, ECOG y distribución de enfermedad es apropiada en esta patología

Hubo mayor número de pacientes que no recibió el tratamiento asignado en la rama de QT (n=18) que en la de erdafitinib (n=1) siendo la causa principal el rechazo al tratamiento. Esto muestra un desequilibrio relevante pero las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio fueron comparables entre los pacientes “aleatorizados y tratados” y los pacientes “aleatorizados y no tratados” por lo que parece que no existe censura informativa.

La gran mayoría de los pacientes incluidos en el estudio recibieron quimioterapia previa basada en platino y los datos de eficacia en pacientes sin tratamiento previo con platino son limitados. Sin embargo, los datos de eficacia de la subpoblación sin tratamiento previo con platino se analizaron en una comparación de ensayos post hoc definida para la cohorte 1 del RCT BLC3001, SAT BLC2001 y SAT BLC2002 y mostraron respuestas objetivas consistentes con la población con platino previo. Los resultados de ORR, OS y PFS en el análisis post hoc fueron comparables en general a los resultados del RCT pivotal BLC3001 para la población ITT.

Los puntos de corte utilizados para la alteración genética que define la “positividad del FGFR” se proporcionaron para la prueba de confirmación central “Qiagen theascreen FGFR RGQ RT-PCR”. Sin embargo, no se realizó ningún umbral clínico. Por lo tanto, sigue sin estar claro si los umbrales/valores de corte aplicados en el estudio BLC3001 fueron óptimos o si un umbral más bajo o más alto que defina a los pacientes como “positivos a la alteración del FGFR” conduciría a una mejor relación beneficio-riesgo. A pesar de las incertidumbres, se ha demostrado un beneficio clínico para la población seleccionada con la prueba.

Distintos estudios previos han demostrado que los tumores con alteraciones en FGFR son en su mayoría tumores luminales 1 con pocos infiltrados de células T y baja expresión de PD-L1. Este hecho puede explicar por qué el porcentaje de pacientes con expresión de PD-L1 en esta cohorte seleccionada por FGFR fue menor que en las poblaciones generales de pacientes con CU. Dada la pequeña muestra de pacientes con tumores positivos para PD-1 o PD-L1, no se pueden sacar conclusiones definitivas en este subgrupo de pacientes, pero los tumores positivos para FGFR3, PD-1 o PD-L1 podrían tener características biológicas diferentes a los tumores negativos para FGFR3, PD-1 o PD-L1.

En resumen, teniendo en cuenta el beneficio observado con erdafitinib en la supervivencia global en comparación con la quimioterapia con un solo agente (docetaxel o vinflunina) y el perfil de seguridad manejable, se puede concluir que los beneficios del tratamiento con erdafitinib superan a sus riesgos en el manejo de los pacientes con CU irresecable o metastásico que presentan alteraciones en FGFR y han progresado a al menos un tratamiento previo basado en anti PD1 o anti PDL1. Esto hace recomendable la realización de pruebas moleculares en pacientes con CU avanzado o metastásico para identificar aquellos con alteraciones en FGFR que pudiesen beneficiarse del uso de erdafitinib.

Recomendación:

Como conclusión de la evaluación SEOM, el tratamiento con Erdafitinib en monoterapia se recomienda para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial irresecable o metastásico portadores de alteraciones genéticas específicas FGFR3 que hayan recibido previamente al menos una línea de tratamiento con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 en el contexto de enfermedad irresecable o metastásica

BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2024. www.seom.org
2. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ et al A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study J Clin Oncol1992 Jul;10(7):1066-73.

3. Hans von der Maase , Lisa Sengelov, James T Roberts 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 Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4602-8.
4. Powles T, Park SH, Caserta C, et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥ 2 years of follow-up. J Clin Oncol. 2023;41(19):3486-3492.
5. Powles T, Valderrama BP, Gupta S et al Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med. 2024 Mar 7;390(10):875-888
6. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus gemcitabine–cisplatin in advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2023;389:1778–1789
7. 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 Sep 20;27(27):4454-61
8. Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP et al EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2023 Nov;34(11):1047-1054
9. Morgans AK, Grewal S, Hepp Z, et al Clinical and Patient-Reported Outcomes of Advanced Urothelial Carcinoma Following Discontinuation of PD-1/L1 Inhibitor Therapy. Clin Genitourin Cancer. 2022 Dec;20(6):543-552
10. Necchi A, Lo Vullo S, Raggi D et al Prognostic Effect of FGFR Mutations or Gene Fusions in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving First-line Platinum-based Chemotherapy: Results from a Large, Single-institution Cohort Eur Urol Focus. 2019 Sep;5(5):853-856.
11. Tully KH, Jütte H, Wirtz RM Prognostic Role of FGFR Alterations and FGFR mRNA Expression in Metastatic Urothelial Cancer Undergoing Checkpoint Inhibitor Therapy Urology. 2021 Nov;157:93-101
12. Helsten T, Elkin S, Arthur E et al The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing Clin Cancer Res . 2016 Jan 1;22(1):259-67. 3
13. Casadei C, Dizman N, Schepisi G et al Targeted therapies for advanced bladder cancer: new strategies with FGFR inhibitors Ther Adv Med Oncol 2019, Vol. 11: 1–14
14. Xiao JF, Caliri AW, Duex JE, Theodorescu D. Targetable pathways in advanced bladder cancer: FGFR signaling. Cancers. 2021;13(19).
15. Lortot Y, Matsubara N, Park SH et al Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. Lortot Y, et al. N Engl J Med. 2023 Nov 23;389(21):1961-1971
16. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-422-1>

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El autor de este informe ha participado en reuniones de asesoría, sesiones remuneradas y/o viajes/estancias en cursos y congresos promovidos por: Astellas, Roche, Sanofi, Bayer, IPSEN, MSD, BMS, Merck, Pfizer