

Carcinoma urotelial metastásico y el tratamiento con **Balversa**[®]



Johnson&Johnson

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

CP-541425 - Septiembre 2025 – Janssen Cilag, S.A.

Contenido

- 1 | Introducción al carcinoma urotelial
- 2 | Epidemiología
- 3 | Presentación y diagnóstico
- 4 | Estadificación
- 5 | Medicina de precisión en CUm
- 6 | Caso clínico

1

Introducción al carcinoma urotelial

¿Qué es el carcinoma urotelial (CU)?



- El **cáncer de pelvis renal, uréter y vejiga se origina**, con **mayor frecuencia**, en el **urotelio** (revestimiento luminal) del tracto genitourinario¹



- El **cáncer de vejiga** generalmente **se desarrolla a partir del epitelio** (urotelio) que recubre la superficie interna de la vejiga, y los **carcinomas uroteliales** constituyen el **tipo más común de cáncer de vejiga**.²



- El **CU del tracto superior (UTUC)** se refiere a **neoplasias uroteliales** que surgen **en cualquier localización**, desde el **sistema colector intrarrenal** hasta la **inserción distal del uréter en la vejiga**¹

Carcinoma Urotelial

El CU representa el
99%
de los cánceres de vejiga¹

CU: carcinoma urotelial

1. Arora HC *et al.* Kidney, Ureteral, and Bladder Cancer: A Primer for the Internist. Med Clin North Am. 2018; 102(2): 231–49. 2. Sanli O *et al.* Bladder cancer. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17022.

A nivel mundial, en 2022 el **cáncer de vejiga** fue el **9º** cáncer **más diagnosticado** en todo el mundo y la **13ª** **causa principal de muerte por cáncer**¹



224.777

nuevos diagnósticos de Europa en
el año 2022²



70.383

muertes en Europa en el año 2022²

Datos de interés

La mayoría de los casos de cáncer de vejiga se diagnostican en pacientes



Según la OMS se prevé que el número de diagnósticos y muertes del cáncer de vejiga casi se duplicará en un futuro próximo, este fenómeno se explica por el aumento de la esperanza de vida a lo largo del tiempo¹

Tasas de incidencia estandarizadas por edad (mundial), por sexo y por regiones²

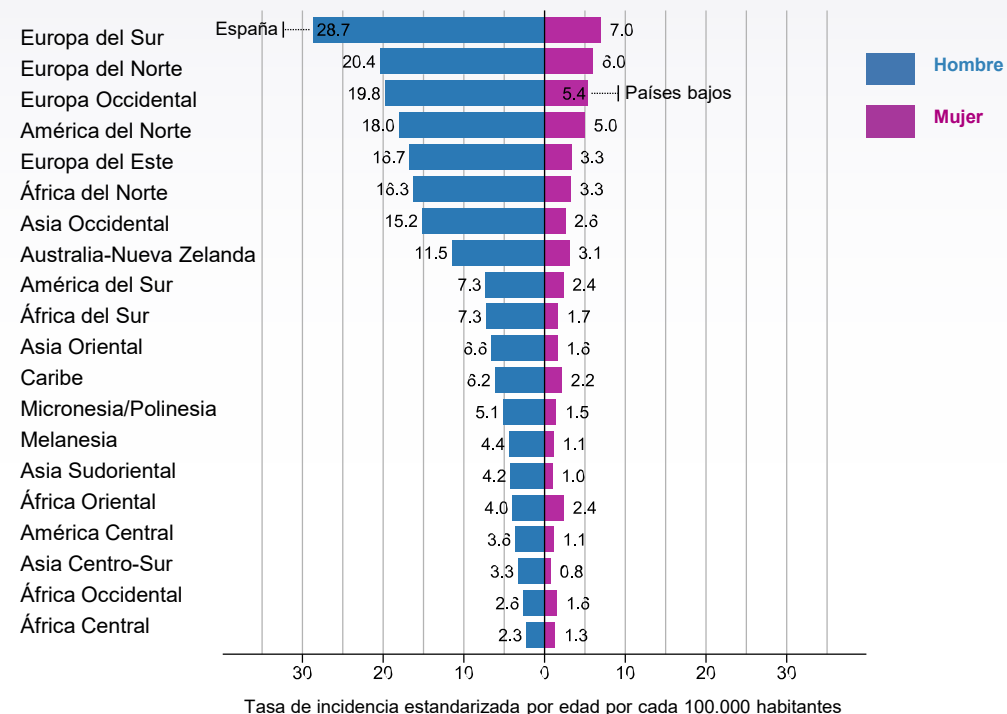


Figura adaptada de figura 16 de Bray F, et al. 2024. Figura original disponible en anexos.

Factores de riesgo del cáncer de vejiga



Genética

La **base genética** del **cáncer de vejiga** está recibiendo cada vez más **atención** y **evidencia**¹

The Cancer Genome Atlas proporcionó una caracterización molecular exhaustiva del cáncer de vejiga músculo-invasivo, basada en alteraciones somáticas, pero la **mayoría de estas mutaciones representan mutaciones adquiridas y no heredadas**¹



Factores externos

Otros factores externos relacionados con el cáncer de vejiga incluyen:

- **Nutrición**
- **Factores ambientales**
- Ciertos **tratamientos médicos**, por ejemplo, quimioterapia previa o radioterapia pélvica¹



Exposición ocupacional

La vejiga es el órgano del cuerpo humano **más susceptible** a los efectos de los **carcinógenos ocupacionales**²

Se estima que la exposición ocupacional representa el **20% de los casos de cáncer de vejiga en EEUU**²

Los largos períodos de latencia entre la exposición y el desarrollo del cáncer pueden **dificultar la prueba de la causalidad definitiva**²



Fumar

El tabaquismo es responsable de **alrededor del 50% de todos los casos de cáncer de vejiga**, el factor de riesgo más importante de la enfermedad¹

El riesgo de **CU** muestra un **aumento de 4 veces en fumadores** frente a no fumadores. Este riesgo se correlaciona con el número de cigarrillos fumados, la duración del tabaquismo y el grado de inhalación de humo²

En comparación con los no fumadores, los pacientes con antecedentes de tabaquismo mostraron una mayor proporción de cáncer de vejiga invasivo y un peor pronóstico en los casos de cáncer de vejiga recurrente ²

CU: carcinoma urotelial

1. Cumberbatch MGK *et al.* Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. Eur Urol. 2018; 74(6): 784–95. 2. Kim HS. Chap 2: Etiology (Risk Factors for Bladder Cancer). En: Ku JH, editor. Bladder Cancer. London (UK): Academic Press; 2018. p. 45–55.

2

Epidemiología



En España se estimó que
en 2024 se diagnosticarían

22.097

casos de cáncer de vejiga¹,

de los cuales aproximadamente
el **5% se diagnosticarían** con
enfermedad metastásica de entrada.¹



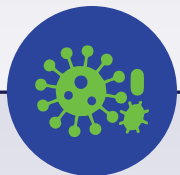
Además,
se estimó que en torno al

50%

de los pacientes

con **cáncer de vejiga con tumores
músculo invasivos localizados** que
reciben tratamiento local, **recaerían
desarrollando metástasis.**¹

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Informe de Balversa®. (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://seom.org/index.php>.



El carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico es una enfermedad incurable, con una **supervivencia a largo plazo desfavorable**, y representa una **necesidad médica no cubierta**.¹



Las alteraciones del FGFR se producen en el

10% al 20%
de los pacientes con CUm,

siendo las **más comunes** las mutaciones activadoras del **FGFR3**.²

CUm: carcinoma urotelial metastásico; **FGFR:** receptor del factor de crecimiento de fibroblastos

1. European Medicines Agency. Informe público europeo de evaluación (EPAR): Balversa (erdafitinib) [Internet]. Netherlands, fecha de primera publicación 29/08/2024. (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa>. 2. Sociedad Española de Oncología Médica. Informe de Balversa®. (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://seom.org/index.php>.

3

Presentación y diagnóstico

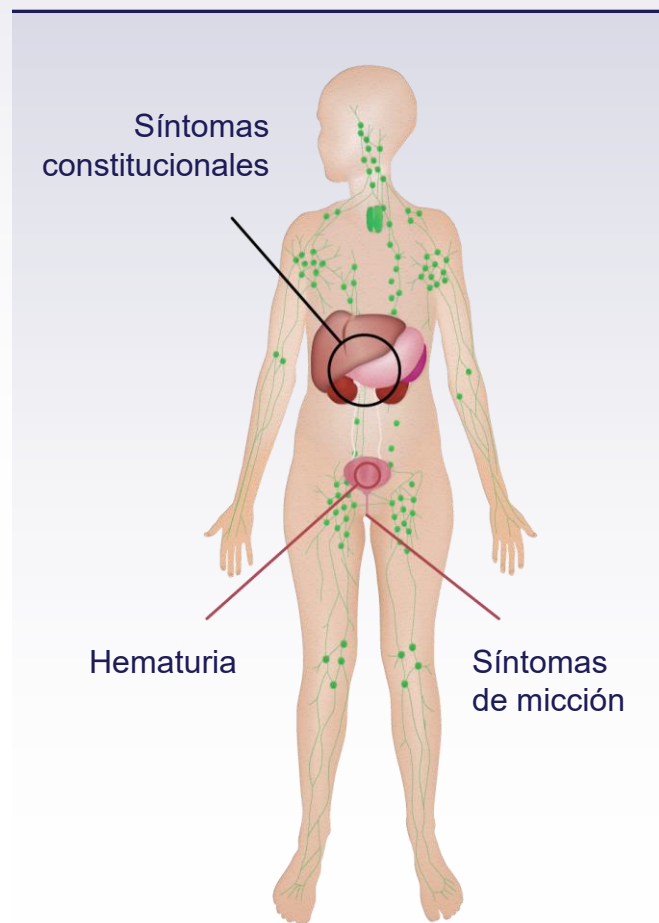


Figura creada a partir de los síntomas mostrados en Sanli O *et al.* 2017 y Choo MS. 2018.



Hematuria

El síntoma más común del cáncer de vejiga es la presencia de sangre en la orina, que puede ser microscópica o macroscópica (visible), conocida como hematuria¹

La incidencia del cáncer de vejiga es

10-20% en pacientes con **hematuria macroscópica**¹



2-5% en poblaciones con **hematuria microscópica**¹



Síntomas de vaciado

El cáncer de vejiga puede **causar** síntomas irritativos de la micción, incluyendo:

- Disuria.
- Aumento de la frecuencia.
- Nocturia.
- Urgencia y/o sensación de vaciado incompleto.

En pacientes con tumores avanzados, también pueden aparecer síntomas relacionados **con la obstrucción del tracto urinario o la reducción de la capacidad vesical**²



Síntomas constitucionales

Si los pacientes ya presentan **invasión o metástasis** en el momento en que aparecen los **primeros síntomas**, pueden manifestarse diversos signos clínicos según el lugar al que se haya diseminado el cáncer²

Los pacientes pueden presentar **síntomas generales inespecíficos**, como pérdida de apetito, pérdida de peso y fatiga²

Los pacientes con **tumores grandes o invasivos** pueden tener engrosamiento de la pared de la vejiga o una masa palpable. Una **vejiga inmóvil** sugiere que el tumor ha invadido la pared de la vejiga y se ha fijado a las **estructuras adyacentes**²

Historia y examen físico

Análisis de orina

Otras pruebas de laboratorio

Cistoscopia

RTUV

Imagen



- Se debe realizar un **tacto rectal** en todos los hombres con síntomas del tracto urinario inferior para evaluar **el posible cáncer de próstata**¹
- Los síntomas de vejiga en las mujeres a menudo se atribuyen a infecciones del tracto urinario, lo que resulta en un retraso en el diagnóstico¹
- Se debe realizar una exploración física general, con especial énfasis en los exámenes abdominal, pélvico, genital y rectal. Se debe realizar una exploración bimanual para obtener información sobre la estadificación clínica del cáncer de vejiga¹
- **Los ganglios linfáticos** de la región supraclavicular, las axilas y la ingle también deben examinarse para detectar una posible **enfermedad metastática**¹
- **Un examen físico negativo** no necesariamente descarta el CU, ya que muchos pacientes no mostrarán **ningún hallazgo físico anormal**¹

CU: carcinoma urotelial.

1. Arora HC *et al.* Kidney, Ureteral, and Bladder Cancer: A Primer for the Internist. Med Clin North Am. 2018; 102(2): 231–49.

Historia y
examen físico

**Análisis
de orina**

Otras pruebas
de laboratorio

Cistoscopia

RTUV

Imagen



- **El análisis de orina podría indicar la presencia de sangre en la orina y descartar infecciones del tracto urinario que pueden imitar y/o coocurrir con cáncer de vejiga¹**
- Con frecuencia se realiza un examen **de células en la orina (citología)** como medida complementaria para **detectar cánceres no identificados¹**
 - La presencia de **más de 3 glóbulos rojos** por campo de gran aumento eleva la sospecha de malignidad²
 - Las células con una **apariencia maligna** también sugieren la presencia de **lesiones de cáncer en la vejiga¹**

Historia y
examen físico

Análisis
de orina

**Otras pruebas
de laboratorio**

Cistoscopia

RTUV

Imagen



- Se requieren **pruebas de laboratorio que incluyan hemograma completo**, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina y función hepática como parte del estudio diagnóstico inicial para pacientes con sospecha de CU¹

CU: carcinoma urotelial

1. Arora HC *et al.* Kidney, Ureteral, and Bladder Cancer: A Primer for the Internist. Med Clin North Am. 2018; 102(2): 231–49.

Historia y
examen físico

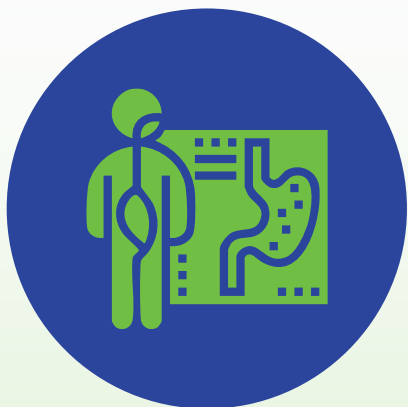
Análisis
de orina

Otras pruebas
de laboratorio

Cistoscopia

RTUV

Imagen



- La cistoscopia, o evaluación endoscópica de la vejiga, es una parte crucial de la evaluación urológica en casos de hematuria y/o sospecha de CU¹
- **La cistoscopia** generalmente se realiza en un entorno ambulatorio utilizando un **citoscopio flexible** y **anestesia local**¹

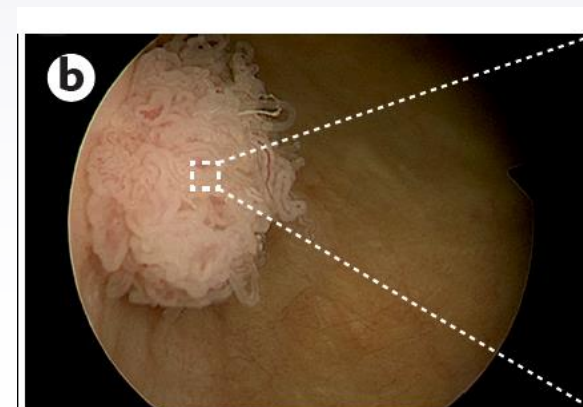


Figura 4B de Sanli O *et al.*
Nat Rev Dis Primers. 2017. Figura original
completa disponible en anexos

Cáncer papilar de vejiga
visualizado con cistoscopia.

CU: carcinoma urotelial

1. Arora HC *et al.* Kidney, Ureteral, and Bladder Cancer: A Primer for the Internist. Med Clin North Am. 2018; 102(2): 231–49. 2. Sanli O *et al.* Bladder cancer. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17022.

Historia y
examen físico

Análisis
de orina

Otras pruebas
de laboratorio

Cistoscopia

RTUV

Imagen



- Inicialmente **todos los tumores de vejiga recién diagnosticados requieren una resección transuretral de tumor vesical (RTUV)** bajo anestesia general o raquídea (espinal)¹
- Este procedimiento, se realiza con el objetivo de permitir una **visualización exhaustiva de la vejiga** y una **resección adecuada**, procurando incluir tejido muscular para lograr una estadificación precisa¹
- La **RTUV no solo cumple una función diagnóstica**, sino también **terapéutica**, y puede ser un **tratamiento suficiente** e incluso **potencialmente curativo**, dependiendo de las características patológicas del tumor¹
- Se realiza **introduciendo un instrumento endoscópico (resectoscopio) a través de la uretra**¹
- **Los tumores pequeños se pueden resecar en bloque** con el asa de alambre electrificada del resectoscopio, mientras que los tumores más grandes se resecan en múltiples fracciones¹

Historia y
examen físico

Análisis
de orina

Otras pruebas
de laboratorio

Cistoscopia

RTUV

Imagen



- Una vez que la histología confirma la invasión muscular, la estadificación local puede realizarse mediante estudios de imagen adicionales, como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM)¹
- **El urograma por TC** ha sustituido el urograma intravenoso como una técnica más sensible y específica para detectar el CU²
- **El urograma por RM también es una alternativa aceptable**, especialmente en pacientes con contraindicación para el uso de contraste yodado intravenoso²
- Además, **las pruebas de imagen por TC se utiliza para evaluar la linfadenopatía** o la enfermedad metastásica a distancia²

CU: carcinoma urotelial; TAC/TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética.

1. Bellmunt J et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014; 25(Suppl 3): iii40–8. 2. Arora HC et al. Kidney, Ureteral, and Bladder Cancer: A Primer for the Internist. Med Clin North Am. 2018; 102(2): 231–49.

4

Estadificación

Estadificación: CVNMI y CVMI

CVNMI

- Se considera que las **células que inician el tumor en cáncer de vejiga no músculo invasivo (CVNMI)**, son las que **se encuentran en las capas intermedias de la pared de la vejiga**¹
- Alrededor del **75%** de los pacientes de nuevo diagnóstico tienen CVNMI¹

CVMI

- **En el CVMI**, el tumor ha invadido **el músculo detrusor** y tienen mayor probabilidad de metastatizar en los ganglios linfáticos u otros órganos¹
- Aproximadamente el **25% de los pacientes de nuevo diagnóstico tienen CVMI** o enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico¹
- La **supervivencia a 5 años** para los pacientes de este grupo es de **aproximadamente el 50 %**. El **50 % desarrolla enfermedad metastásica**, y la **mediana de supervivencia** para estos pacientes es de **12 a 15 meses**². Además, el **5% de los cánceres de vejiga** se diagnosticarían con **enfermedad metastásica de entrada**⁴
- **Metástasis más frecuentes en:** Ganglios linfáticos, pulmón, hígado, hueso y peritoneo⁵

OS significativamente más corta en el grupo con invasión muscular en comparación con el grupo sin invasión muscular ($p < 0.0001$)^{3*}

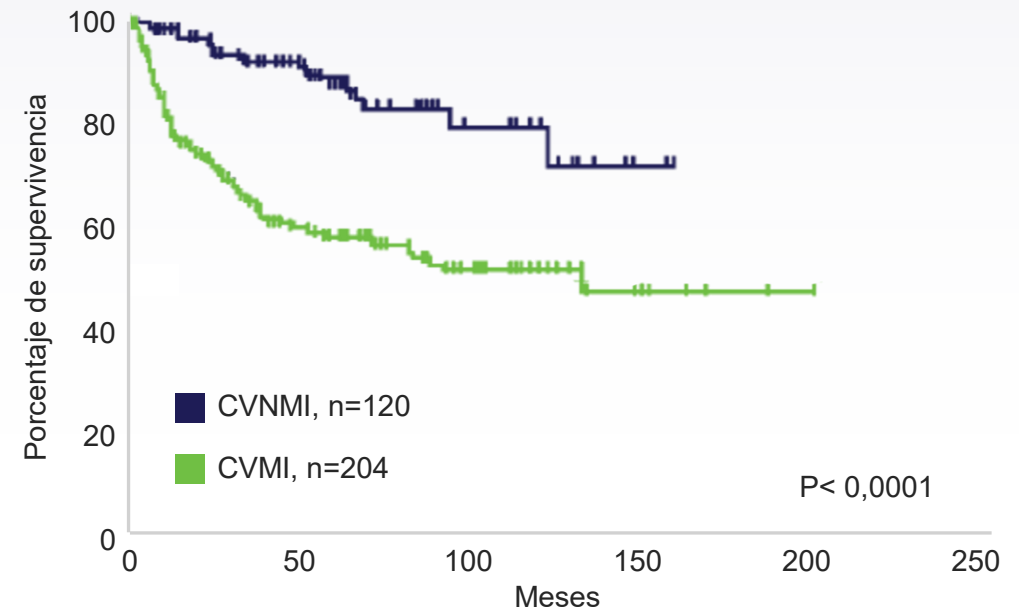


Figura adaptada de la figura 1D de Imanishi K *et al.* Mol Med Rep. 2014. Figura original disponible en anexos.

El pronóstico y manejo del cáncer de vejiga depende de la histopatología del tumor: el cáncer de vejiga no músculo invasivo (CVNMI) y el cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI)¹.

*Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de pacientes con cáncer de vejiga según el grado de invasión muscular. Los pacientes (n=324) se dividieron en dos grupos: grupo sin invasión muscular (n=120) y grupo con invasión muscular (n=204).

CU: carcinoma urotelial; CVNMI: cáncer de vejiga no músculo invasivo; CVMI: cáncer de vejiga músculo invasivo; OS: supervivencia global.

1. Sanli O *et al.* Bladder cancer. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17022. 2. Knowles MA *et al.* Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. Nat Rev Cancer. 2015; 15(1): 25–41. 3. Imanishi K *et al.* Mol Med Rep. 2014; 9(6): 2159–65. 4. Sociedad Española de Oncología Médica. Informe de Balversa®. (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://seom.org/index.php>. 5. DeGeorge KC, *et al.* Am Fam Phys. 2017;96 (8):507-514.



El CU se estadifica según el sistema de clasificación TNM¹

Sistema TNM: sistema de clasificación utilizado para describir la etapa de un tumor

- **T** describe la extensión de la invasión local
- **N** indica si el tumor se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales
- **M** describe la presencia de metástasis a distancia

Clasificación TNM 2017 del cáncer de vejiga urinaria
T-Tumor primario
TX: No se puede evaluar el tumor primario
T0: No hay evidencia de tumor primario
Ta: Carcinoma papilar no invasivo
Tis: Carcinoma in situ (tumor plano)
T1: El tumor invade el tejido conectivo subepitelial
T2: El tumor invade el músculo
T2a: Invasión del músculo superficial (mitad interna)
T2b: Invasión del músculo profundo (mitad externa)
T3: El tumor invade el tejido perivesical
T3a: Invasión microscópica
T3b: Invasión macroscópica (masa extravesical)
T4: El tumor invade cualquiera de las siguientes estructuras: estroma prostático, vesículas seminales, útero, vagina, pared pélvica o pared abdominal
T4a: Invasión del estroma prostático, vesículas seminales, útero o vagina
T4b: Invasión de la pared pélvica o pared abdominal
N – Ganglios linfáticos regionales
NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0: Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1: Metástasis en un único ganglio linfático en la pelvis verdadera (hipogástrico, obturador, ilíaco externo o presacro)
N2: Metástasis en múltiples ganglios linfáticos regionales en la pelvis verdadera (hipogástrico, obturador, ilíaco externo o presacro)
N3: Metástasis en uno o más ganglios linfáticos ilíacos comunes
M – Metástasis a distancia
M0: Sin metástasis a distancia
M1a: Metástasis en ganglios linfáticos no regionales
M1b: Otras metástasis a distancia

Tabla adaptada de 4.1 de Gontero P et al. EAU guidelines 2025. Figura original disponible en anexos.

T, tumor; N, ganglios linfáticos regionales; M, metástasis; p, patógenos.

1. Knowles MA et al. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity Nat Rev Cancer. 2015; 15(1): 25–41. 2. Gontero P, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder cancer. 2025.

5

Medicina de precisión en CU metastásico: FGFR

Johnson&Johnson



FGFR, receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.

1. European Medicines Agency. Informe público europeo de evaluación (EPAR): Balversa (erdafitinib) [Internet]. Netherlands, fecha de primera publicación 29/08/2024. (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa>. 2. Presta M., et al (2017). Fibroblast growth factors (FGFs) in cancer: FGF traps as a new therapeutic approach. *Pharmacology & Therapeutics*, 179, 171–187. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.

Las alteraciones del FGFR3 predominan en tumores de vejiga y otros tumores uroteliales^{1*}

Frecuencias y distribuciones de las alteraciones del FGFR en todos los tipos de cáncer

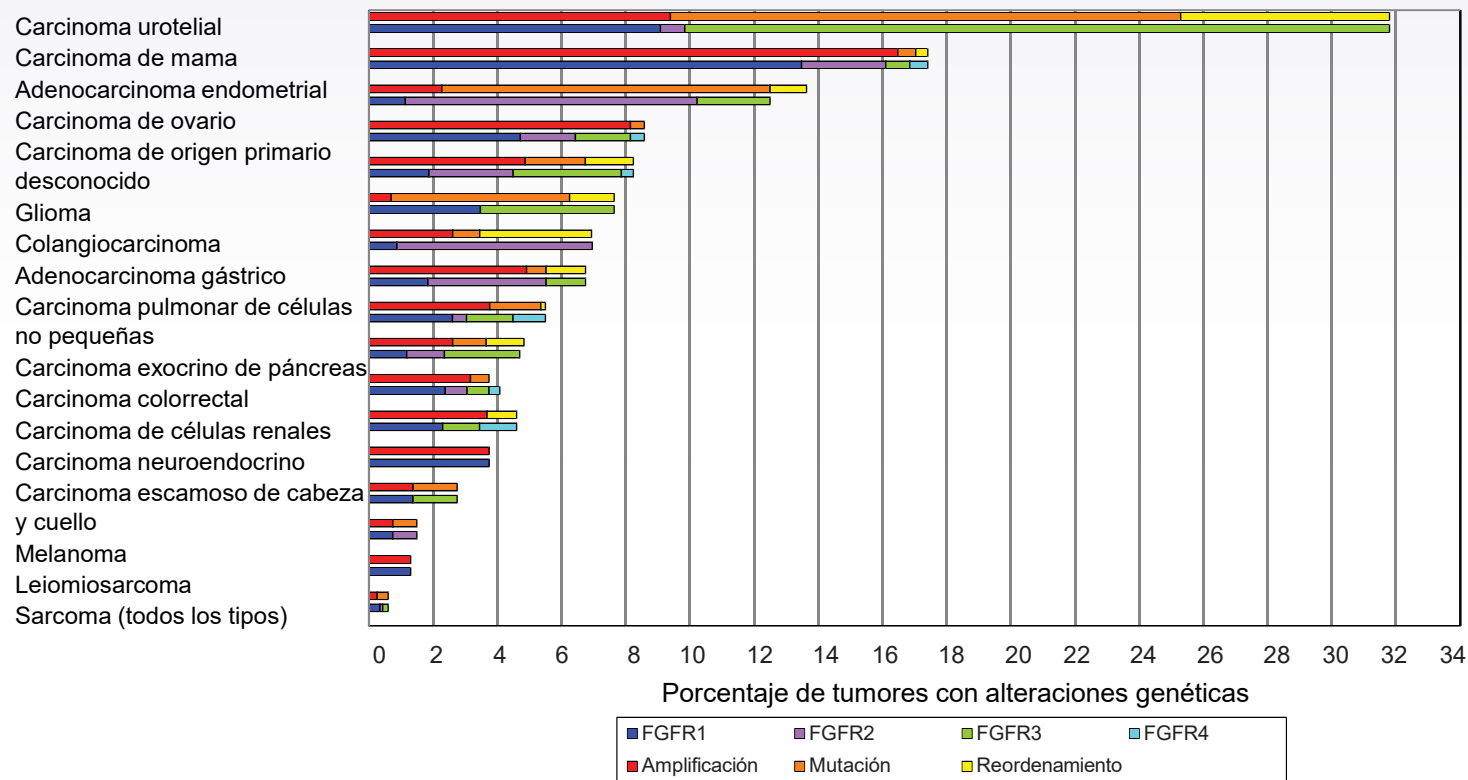


Figura adaptada de figura 2 de Helsten T, *et al.* 2016. Figura original disponible en anexos.

*Estudio en el que se analizaron las frecuencias de alteraciones en FGFR en 4.853 tumores sólidos que fueron sometidos, a solicitud del médico tratante, a pruebas en un laboratorio acreditado por las *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) (**Foundation Medicine**), utilizando secuenciación de nueva generación (182 o 236 genes), con análisis posterior realizado por N-of-One.

FGFR, receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; **CUM**, carcinoma urotelial metastásico.

1. Helsten T, et al. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing *Clin Cancer Res.* 2016;22(1):259–267.

Las alteraciones del FGFR3 predominan en tumores de vejiga y otros tumores uroteliales¹

>80%

de los CVNMI tiene la
señalización FGFR3 activada²

>40%

de los CVMI tiene la
señalización FGFR3 activada²



- **La alta prevalencia de alteraciones de FGFR** en el CU sugiere que las terapias anti-FGFR pueden ser **efectivas**¹
- **Las alteraciones del FGFR3 se producen en el 10% al 20% de los pacientes con CUM**³

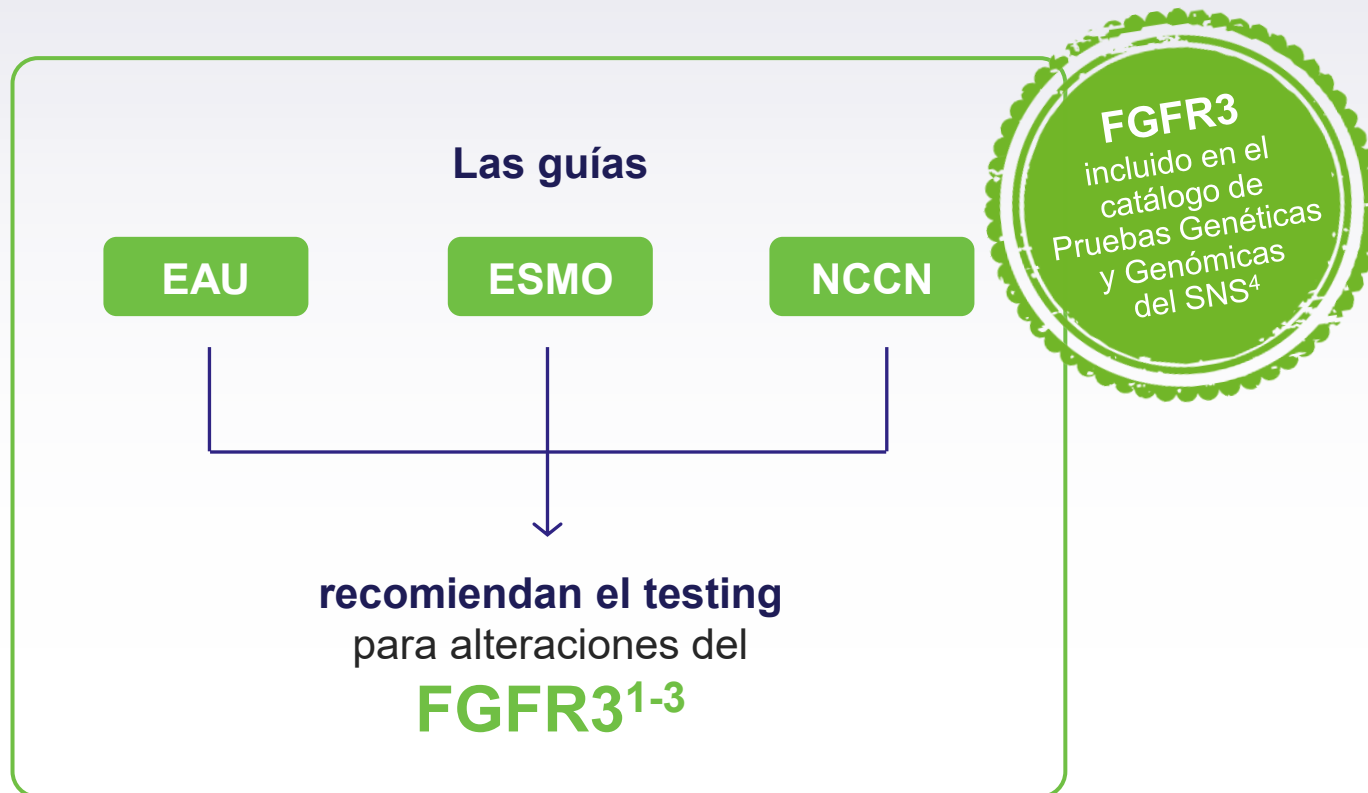
FGFR, receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; **CVMI**, cáncer de vejiga invasivo de músculo; **CUM**, carcinoma urotelial metastásico; **CVNMI**, cáncer de vejiga no invasivo de músculo; **CU**, carcinoma urotelial.

1. Helsten T, et al. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing *Clin Cancer Res*. 2016;22(1):259–267. 2. di Martino E, et al. A place for precision medicine in bladder cancer: targeting the FGFRs. *Future Oncol*. 2016;12(19):2243–2263. 3. Sociedad Española de Oncología Médica. Informe de Balversa®. (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://seom.org/index.php>.

¿Qué testar, cómo, cuándo y por qué?



Las guías EAU recomiendan realizar pruebas de detección de alteraciones del *FGFR3* en los pacientes con CUm, idealmente en el momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica, para planificar un tratamiento óptimo.¹



El testing del FGFR3 puede realizarse mediante **PCR** o **NGS³**

CUm: carcinoma urotelial metastásico; **ESMO**: European Society for Medical Oncology; **EAU**: European Association of Urology; **FGFR**: receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; **NCCN**: National Comprehensive Cancer Network; **NGS**: secuenciación de nueva generación; **PCR**: reacción en cadena de la polimerasa; **SNS**: sistema nacional de salud

1. European Association of Urology Guidelines Panel. EAU Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer 2025. Arnhem (NL): EAU Guidelines Office 2025. ISBN: 978-94-92671-29-5. (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladdercancer>. 2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Version 1.2025. NCCN; 2025. (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417>. 3. Powles T., et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-u. Ann Oncol. 2022 Mar;33(3):244–258. 4. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Catálogo de pruebas genéticas y genómicas.(último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://cgen.sanidad.gob.es/#/consulta-general>



Indicación terapéutica

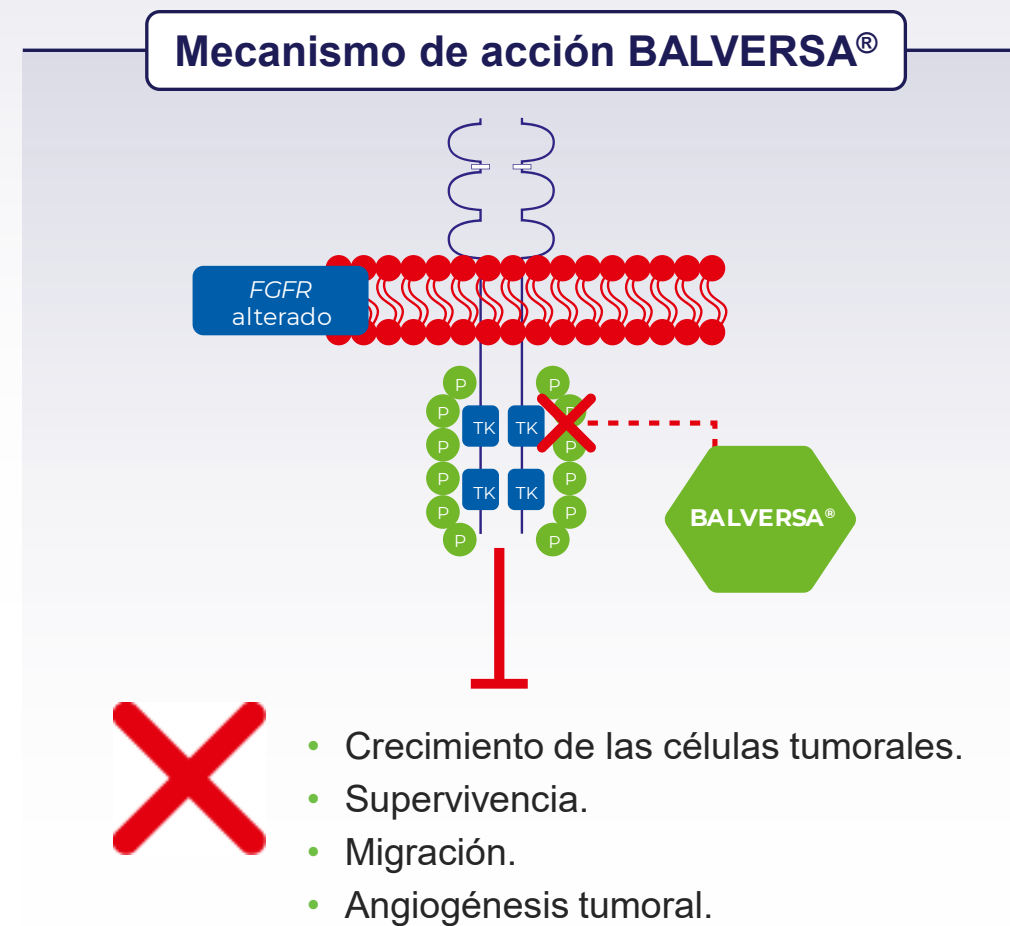
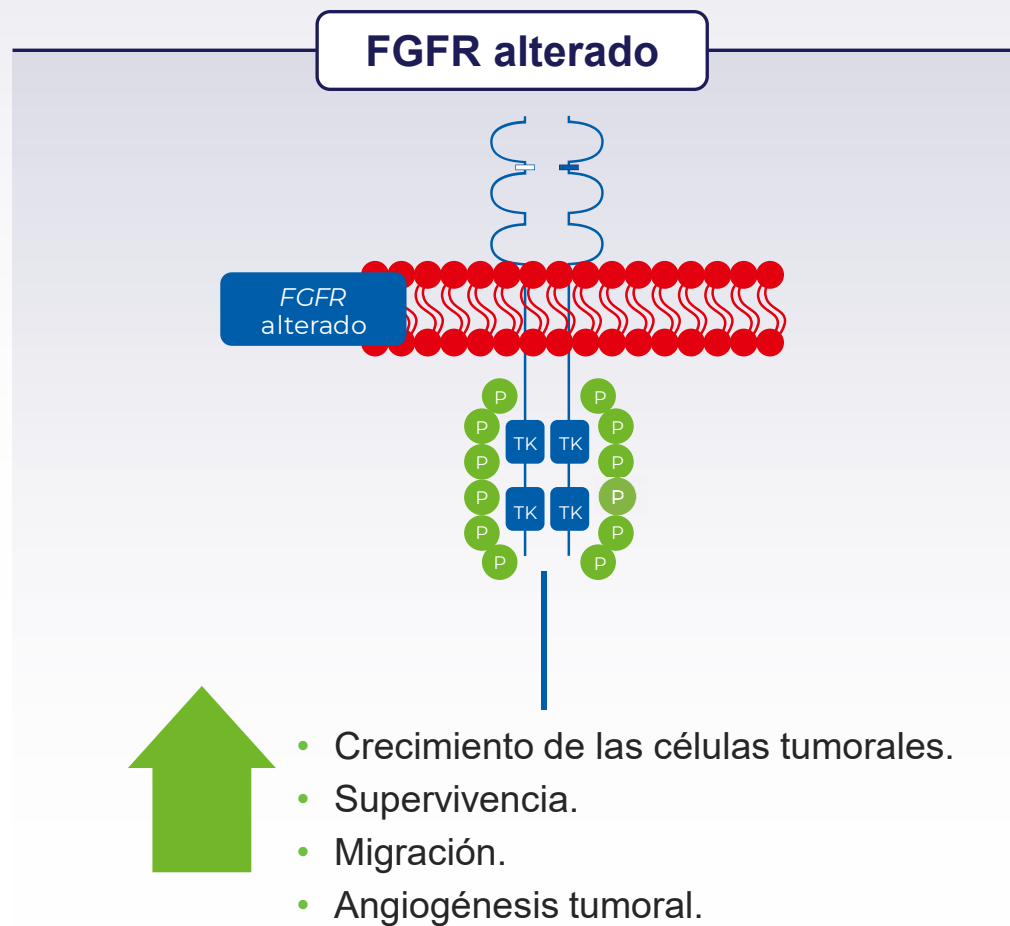


Balversa[®] en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial (CU) irresecable o metastásico portadores de **alteraciones genéticas específicas FGFR3** que hayan recibido previamente al menos una línea de tratamiento con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 en el contexto del tratamiento irresecable o metastásico¹.

FGFR3: receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 3; **PD-1**: receptor de muerte celular programada 1; **PD(L)-1**: ligando de muerte celular programada 1.

1. Ficha técnica de Balversa[®] (Erdafitinib). (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0241.pdf>.

Mecanismo de acción de Balversa®



Figuras creadas a partir de European Medicines Agency. Informe público europeo de evaluación (EPAR): Balversa® (erdafitinib)¹; Presta M, et al. 2017.²

FGFR, receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.

1. European Medicines Agency. Informe público europeo de evaluación (EPAR): Balversa (erdafitinib) [Internet]. Netherlands, fecha de primera publicación 29/08/2024. (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa>. 2. Presta M, et al (2017). Fibroblast growth factors (FGFs) in cancer: FGF traps as a new therapeutic approach. *Pharmacology & Therapeutics*, 179, 171–187. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.

La eficacia y seguridad de BALVERSA® en pacientes con carcinoma urotelial avanzado^ con alteraciones del FGFR3 se evaluó en el estudio fase III THOR¹.

El porcentaje de positividad del FGFR de los pacientes evaluados para entrar en el ensayo fue del

16,6%¹

En la cohorte 1, se evaluó la supervivencia de BALVERSA® frente a quimioterapia* en pacientes con carcinoma urotelial avanzado^ con alteraciones del FGFR, que habían progresado tras una o dos líneas de tratamiento sistémico previo siendo al menos uno de ellos un inhibidor de PD(L)-1¹.

Diseño del estudio

Criterios clave de elegibilidad:

- Edad ≥18 años.
- Función orgánica adecuada.
- CU metastásico o irresecable.
- Progresión confirmada de la enfermedad.
- Tratamiento previo con inhibidor de PD (L)-1.
- 1-2 líneas de tratamiento sistémico.
- Alteraciones seleccionadas del FGFR3/2.
- (mutaciones/fusiones)ⁱ.
- ECOG PS 0-2.

Aleatorizado**
1:1
n=266

BALVERSA® (n=136)

8 mg de BALVERSA® una vez al día con aumento individualizado a 9 mg si la concentración sérica de fosfato era < 9,0 mg/dl y no se presentaba toxicidad relacionada con el fármaco.

Quimioterapia a elección del investigador (n=130) Docetaxel o vinflunina una vez cada 3 semanas.



Objetivo primario

- OS.

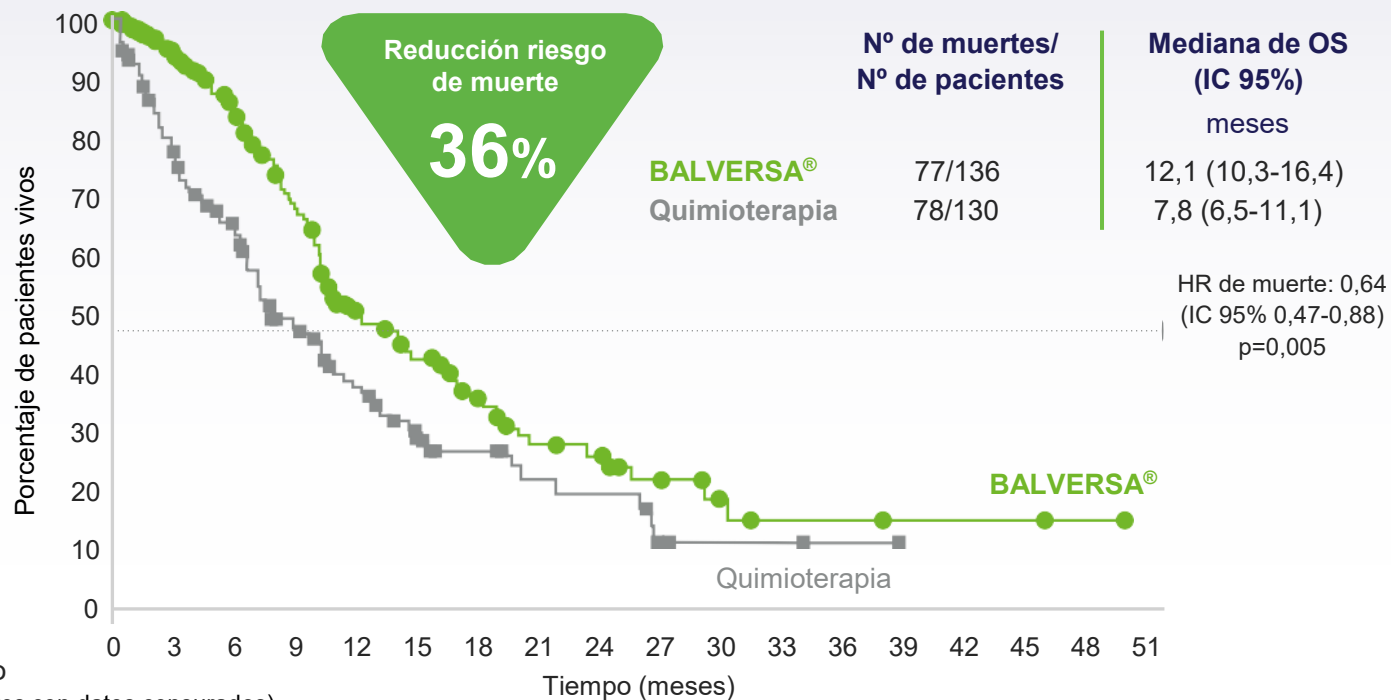
Objetivos secundarios\$

- PFS.
- ORR.
- Seguridad.
- Duración de la respuesta.

Figura creada a partir de Loriot Y, *et al.* 2023.

*Docetaxel o vinflunina. ^Irresecable o metastásico. #Se requirió que los tumores presentaran una o más de las siguientes mutaciones en FGFR3: R248C, S249C, G370C o Y373C, o bien una o más de las siguientes fusiones (translocaciones): FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3_V1, FGFR3-TACC3_V3 o FGFR3-BAIAP2L1. **La aleatorización se estratificó en base a la puntuación del estado funcional según ECOG (0 ó 1 frente a 2), la distribución de la enfermedad (presencia o ausencia de metástasis viscerales [pulmón, hígado o hueso]) y la región geográfica (América del Norte, Europa o el resto del mundo). \$Los objetivos secundarios también incluyeron el cambio desde el valor basal en los resultados comunicados por los pacientes. CU: carcinoma urotelial; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FGFR2: receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2; FGFR3: receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 3; OS: supervivencia global; ORR: tasa de respuestas objetivas; PFS: supervivencia libre de progresión; PD-1: receptor de muerte celular programada 1; PD(L)-1: ligando de muerte celular programada 1. 1. Loriot Y., *et al.* Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2023;389(21):1961-71.

Resultados del estudio THOR



BALVERSA® aportó una mejora significativa de la supervivencia global con reducción del riesgo de muerte en un 36% frente a QT*1.

Nº en riesgo (nº de pacientes con datos censurados)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
BALVERSA®	136 (0)	117 (10)	97 (20)	74 (25)	56 (35)	35 (39)	25 (44)	17 (47)	15 (48)	9 (52)	5 (55)	3 (56)	3 (56)	2 (57)	2 (57)	2 (57)	1 (58)	0 (59)
Quimioterapia	130 (0)	87 (17)	66 (25)	43 (30)	30 (35)	18 (41)	13 (45)	9 (47)	8 (47)	3 (49)	2 (50)	2 (50)	1 (51)	0 (52)	0 (52)	0 (52)	0 (52)	0 (52)

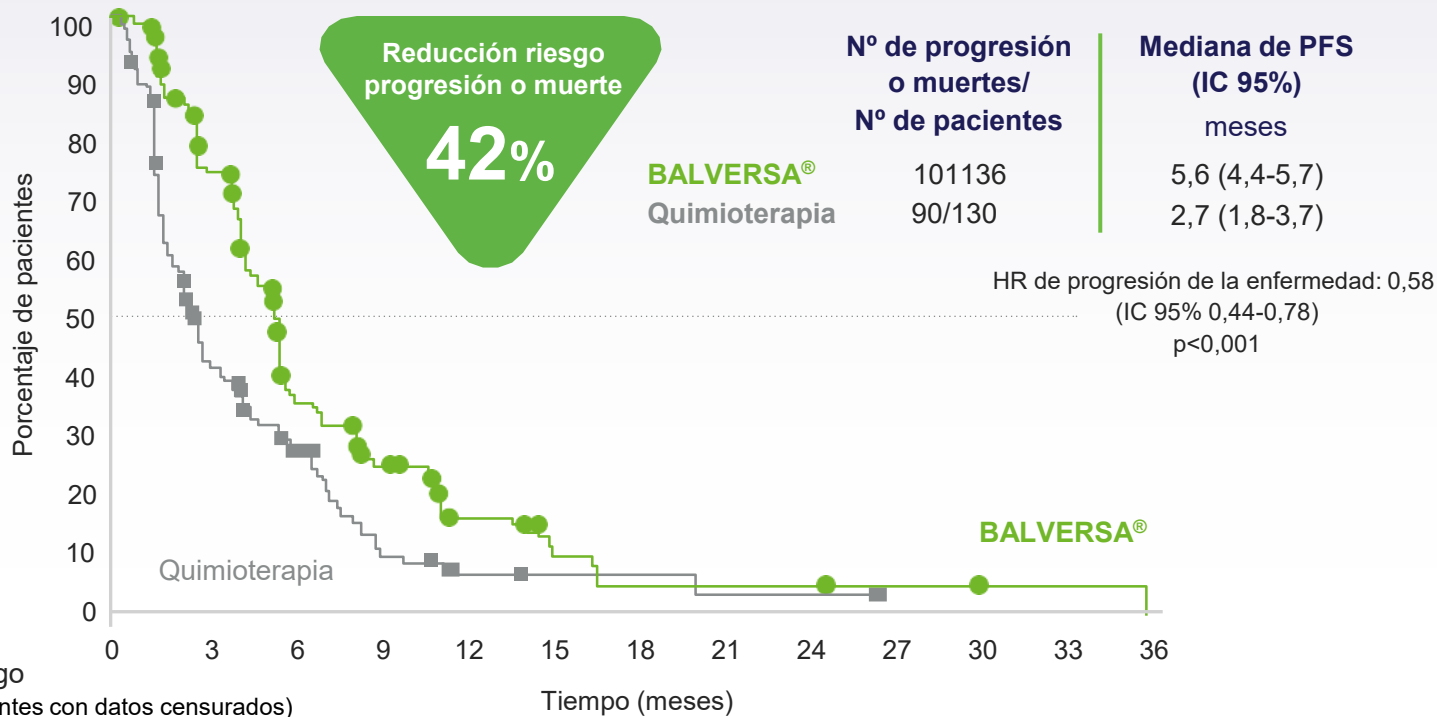
Figura adaptada de Lortot Y, *et al.* 2023. Figura original disponible en anexos.

*Docetaxel o vinflunina.

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; PFS: supervivencia libre de progresión; OS: supervivencia global; QT: quimioterapia

1. Lortot Y., *et al.* Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2023;389(21):1961-71.

Resultados del estudio THOR



BALVERSA® consiguió una mejora significativa de la supervivencia libre de progresión con reducción del riesgo de progresión o muerte en un 42% frente a QT*1.

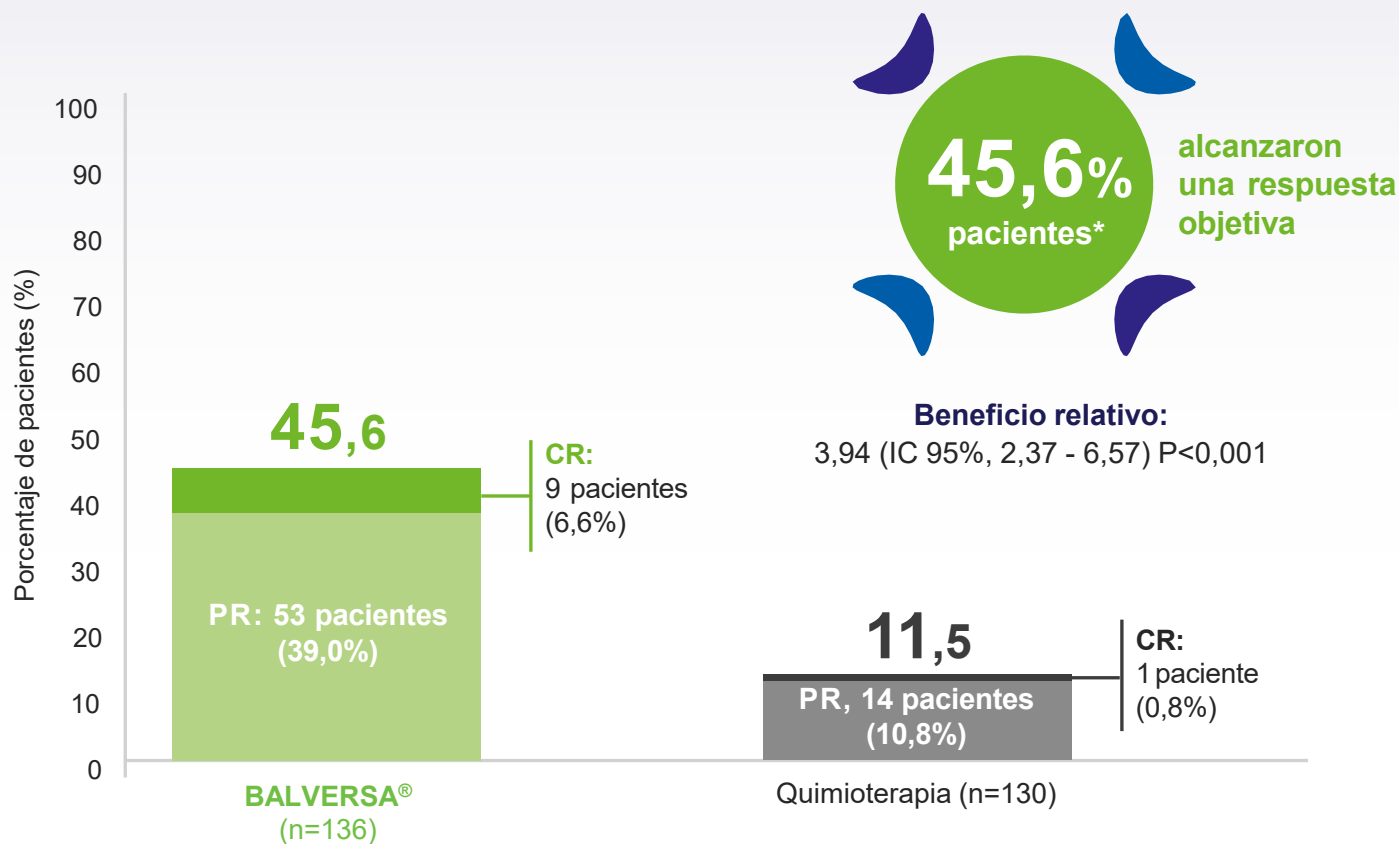


Figura adaptada de Lortot Y, *et al.* 2023. Figura original disponible en anexos.

*Docetaxel o vinflunina.
HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; PFS: supervivencia libre de progresión; OS: supervivencia global; QT: quimioterapia
1. Lortot Y., *et al.* Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2023;389(21):1961-71.



Resultados del estudio THOR



El porcentaje de pacientes que alcanzaron una **respuesta objetiva** fue superior en el grupo de **BALVERSA®** que en el de QT^{\$1}.

Figura adaptada de Lortot Y., *et al.* 2023. Figura original disponible en anexos.

La tasa de respuesta objetiva confirmada según la evaluación del investigador (dos o más evaluaciones consecutivas) fue del 35,3 % en el grupo tratado con BALVERSA® y del 8,5 % en el grupo tratado con quimioterapia (beneficio relativo: 4,16; IC del 95 %, 2,27 a 7,64).\$Docetaxel o vinflunina.

CR: respuesta completa; **IC:** intervalo de confianza; **OS:** supervivencia global; **ORR:** tasa de respuesta objetiva; **PFS:** supervivencia libre de progresión; **PR:** respuesta parcial; **QT:** quimioterapia.

1. Lortot Y., *et al.* Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2023;389(21):1961-71.

Conclusiones del estudio THOR



Los resultados del estudio THOR demostraron que **Balversa[®]** proporciona una mejora estadísticamente significativa en OS, PFS y ORR frente a QT^{1,2\$}

^{\$}Docetaxel o vinflunina.

OS: supervivencia global; **ORR:** tasa de respuestas objetivas; **PFS:** supervivencia libre de progresión; **QT:** quimioterapia.

1. European Medicines Agency. Informe público europeo de evaluación (EPAR): Balversa (erdafitinib) [Internet]. Netherlands, fecha de primera publicación 29/08/2024. (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa>. 2. Lortot Y., et al. Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2023;389(21):1961-71.



El perfil de seguridad de BALVERSA® es manejable y consistente entre los ensayos clínicos¹

Eventos adversos de importancia clínica derivados del efecto de clase: ¹	
Hiperfosfatemia	
Trastornos oculares (excluyendo la retinopatía serosa central)	
Alteraciones ungueales y cutáneas	
Trastornos gastrointestinales	
Las reacciones adversas de grado 3 o superior más frecuentes fueron: ^{2*}	
	Prevalencia de pacientes
Estomatitis	10,6%
Hiponatremia	8,8%
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	7,9%
Onicólisis	4,8%
Diarrea	4,0%
Hiperfosfatemia	2,9%
Apetito disminuido	2,5%
Distrofia ungueal	2,5%

El 59,7% de los pacientes experimentaron reacciones adversas que derivaron en reducción de la dosis^{2\$}

TRAES graves ³	BALVERSA® 13,3% de los pacientes	Quimioterapia 24,1% de los pacientes
Muertes relacionadas con el tratamiento ³	BALVERSA® 1 paciente	Quimioterapia 6 pacientes
Discontinúaciones debidas a TRAES ³	BALVERSA® 8,1% de los pacientes	Quimioterapia 13,4% de los pacientes

*Para más información consultar la sección 4.8 de la ficha técnica. \$El perfil de seguridad de ficha técnica se basa en los datos acumulados de 479 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado irresecable o metastásico que fueron tratados con BALVERSA® en estudios clínicos. **TRAES:** eventos adversos relacionados con el tratamiento. 1. European Medicines Agency. Informe público europeo de evaluación (EPAR): Balversa (erdafitinib) [Internet]. Netherlands, fecha de primera publicación 29/08/2024. (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa>. 2. Ficha técnica de Balversa® (Erdafitinib). (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0241.pdf>. 3. Llorca Y., et al. Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2023;389(21):1961-71.

Antes de iniciar el tratamiento con Balversa®

- ✓ **Confirmar** la existencia de **alteraciones del FGFR3**¹
- ✓ **Evaluar** las **concentraciones de fosfato**¹
- ✓ **Comprobar** la **interacción** con otros **medicamentos** y **otras formas de interacción**^{1*}
- ✓ **Realizar un examen oftalmológico inicial que incluya:**¹
 - Prueba de rejilla de Amsler.
 - Oftalmoscopia.
 - Agudeza visual.
 - Si es posible, una tomografía de coherencia óptica (TCO).
- ✓ **Realizar una prueba de embarazo** a las **mujeres en edad fértil** antes de iniciar el tratamiento **con Balversa**^{®1}

*Para más información consultar la sección 4.5 de la ficha técnica.

1. Ficha técnica de Balversa® (Erdafitinib). (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0241.pdf>.

Durante el tratamiento con Balversa®

- ✓ **Monitorizar las concentraciones de fosfato una vez al mes¹**
- ✓ **Realizar exámenes oftalmológicos mensuales[^], incluida una prueba de la rejilla de Amsler durante los primeros 4 meses, y a partir de entonces cada 3 meses y con urgencia en cualquier momento para detectar síntomas visuales¹**
- ✓ **Realizar hemogramas completos y perfiles de bioquímica sérica con regularidad¹**
- ✓ **Monitorizar la posible aparición de efectos adversos, con especial atención a: hiperfosfatemia, trastornos oculares y gastrointestinales, y alteraciones ungueales, cutáneas y de las mucosas²**

[^]El examen oftalmológico debe incluir una evaluación de la agudeza visual, una exploración con lámpara de hendidura, una oftalmoscopia y una tomografía de coherencia óptica.

1. Ficha técnica de Balversa® (Erdafitinib). (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0241.pdf>. 2. European Medicines Agency. Informe público europeo de evaluación (EPAR): Balversa® (erdafitinib) [Internet]. Netherlands, fecha de primera publicación 29/08/2024. (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa>.



- **Balversa[®]** se administra por **vía oral 1 vez al día¹**
- Los **comprimidos** se deben **tragar enteros, con o sin alimentos^{**}**, aproximadamente a la **misma hora todos los días¹**
- La **dosis inicial** recomendada de **Balversa[®]** es de **8 mg^{1\$}**

1

Esta dosis se debe **mantener** y la **concentración sérica de fosfato** se debe **evaluar entre los días 14 y 21** después del inicio el tratamiento¹

2

Aumentar la dosis a 9 mg una vez al día si la concentración sérica de fosfato es **< 9,0 mg/dl (< 2,91 mmol/l)** y **no se observa toxicidad relacionada con el fármaco¹**

- **Después del día 21 no se utilizará la concentración sérica de fosfato para** guiar la decisión de **aumentar la dosis¹**

^{\$}Para ver posología completa consultar sección 4.2 de la ficha técnica. ^{**}Se debe evitar el consumo de pomelo o naranjas amargas mientras se esté tomando Balversa[®] debido a la potente inhibición del CYP3A4, ver sección 4.5 de la ficha técnica.

1. Ficha técnica de Balversa[®] (Erdafitinib). (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0241.pdf>.

Dosis olvidadas



Si se **olvida de tomar una dosis de Balversa[®]**, se debe **tomar lo antes posible**¹



La **pauta posológica diaria habitual de Balversa[®]**, se debe **reanudar al día siguiente**¹



No se deben tomar **comprimidos adicionales** para **compensar la dosis olvidada**¹



Si se producen **vómitos** en cualquier momento **después de tomar Balversa[®]**, la **siguiente dosis** se debe tomar **al día siguiente**¹

Conclusiones



36%
reducción riesgo
muerte frente a QT^{1*}

HR: 0,64; IC: 95%;
0,47-0,88; p=0,005



+1 línea
Adicional en pacientes
con alteraciones del
FGFR3²



**Perfil de
seguridad**
manejeable³



1 vez al día
administración
oral²



*Docetaxel o vinflunina.

FGFR: receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **QT:** quimioterapia; **SNS:** sistema nacional de salud.

1. Loriot Y., *et al.* Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2023;389(21):1961-71. 2. Ficha técnica de Balversa® (Erdafitinib). (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0241.pdf>. 3. European Medicines Agency. Informe público europeo de evaluación (EPAR): Balversa (erdafitinib) [Internet]. Netherlands, fecha de primera publicación 29/08/2024. (último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa>. 4. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Catálogo de pruebas genéticas y genómicas.(último acceso septiembre 2025). Disponible en: <https://cgen.sanidad.gob.es/#/consulta-general>



6

Caso clínico

Johnson&Johnson

Caso clínico ficticio incluido solo para fines formativos.

Varón de 75 años



Imagen de paciente ficticio.

Antecedentes

- Exfumador
- Comorbilidades: hipertensión y diabetes controladas
- Recaída 3 años después de un carcinoma urotelial de estadio II, localizado en la vejiga
- **Aclaramiento de creatinina:** 65 mL/min
- **Insuficiencia cardíaca según NYHA:** ninguna
- **Neuropatía:** Grado 1
- **ECOG PS:** 0
- **Antecedentes familiares:** Tío con CUM

Evolución de la enfermedad

Diagnóstico

- **Carcinoma urotelial metastásico**

Historial de tratamiento

- **Quimioterapia** de primera línea (6 meses)
- **Terapia de mantenimiento** con un PDL-1 (7 meses) para CUm (afectación hepática y ósea)

Pruebas

- Se realizó **testing de FGFR3** en el momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica → positivo para FGFR3

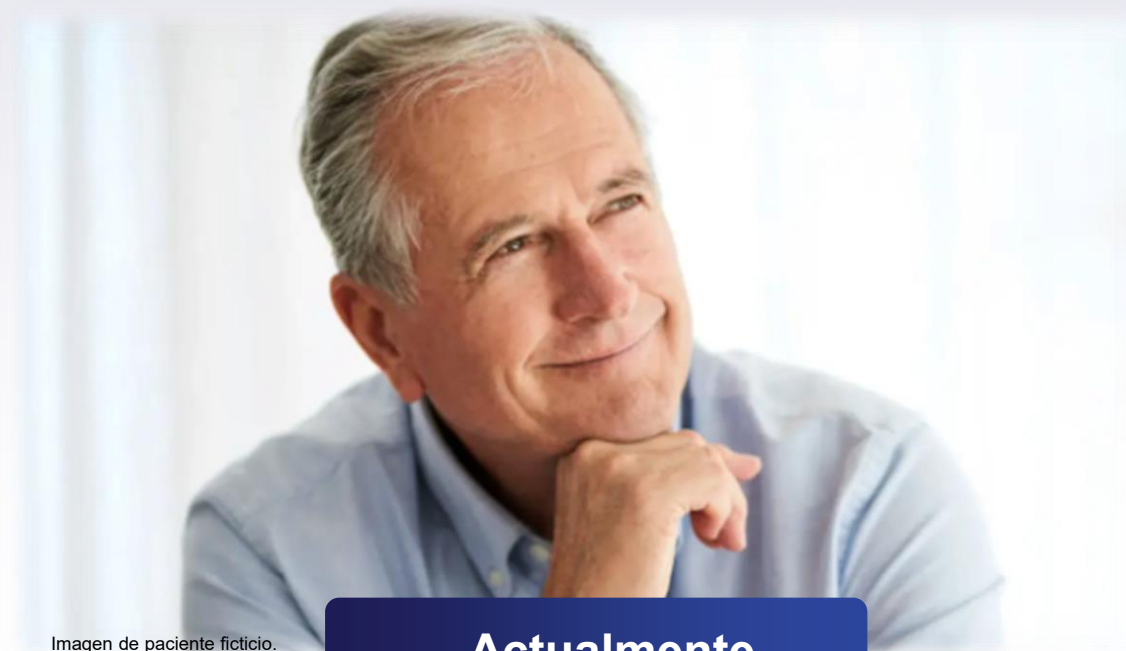


Imagen de paciente ficticio.

Actualmente

En tratamiento con Balversa®

Caso clínico ficticio incluido solo para fines formativos.

Balversa® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial (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 (ver sección 5.1 de la ficha técnica de Balversa®)

CUm: carcinoma urotelial metastásico; **FGFR3:** receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 3; **PD(L)-1:** ligando de muerte celular programada 1.



¡Muchas | Gracias!



Para más información accede a la ficha técnica de Balversa® (Erdafitinib) disponible.
<https://static.janssenemea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0241.pdf>.

Johnson&Johnson

Johnson&Johnson



ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Balversa 3 mg comprimidos recubiertos con película
Balversa 4 mg comprimidos recubiertos con película
Balversa 5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Balversa 3 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de erdafitinib.

Balversa 4 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de erdafitinib.

Balversa 5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de erdafitinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos de 3 mg

Comprimido recubierto con película de color amarillo, redondo, biconvexo, de 7,6 mm de diámetro, grabado con “3” en una cara y “EF” en la otra.

Comprimidos de 4 mg

Comprimido recubierto con película de color naranja, redondo, biconvexo, de 8,1 mm de diámetro, grabado con “4” en una cara y “EF” en la otra.

Comprimidos de 5 mg

Comprimido recubierto con película de color marrón, redondo, biconvexo, de 8,6 mm de diámetro, grabado con “5” en una cara y “EF” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Balversa en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial (CU) irreseccable 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 irreseccable o metastásico (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Balversa debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

Antes de tomar Balversa, el médico debe confirmar la existencia de alteraciones genéticas específicas del FGFR3 (ver sección 5.1) evaluadas por medio de un producto sanitario de diagnóstico *in vitro* (IVD) con marcado CE con el fin correspondiente al que está destinado. Si no hay ningún dispositivo IVD con marcado CE disponible, deberá utilizarse una prueba validada alternativa.

Posología

La dosis inicial recomendada de Balversa es de 8 mg por vía oral una vez al día. Esta dosis se debe mantener y la concentración sérica de fosfato se debe evaluar entre los días 14 y 21 después del inicio del tratamiento. Aumentar la dosis a 9 mg una vez al día si la concentración sérica de fosfato es < 9,0 mg/dl (< 2,91 mmol/l) y no se observa toxicidad relacionada con el fármaco. Si la concentración sérica de fosfato es de 9,0 mg/dl o más elevada, siga las modificaciones de dosis de la Tabla 2. Después del día 21 no se utilizará la concentración sérica de fosfato para guiar la decisión de aumentar la dosis.

Si se producen vómitos en cualquier momento después de tomar Balversa, la siguiente dosis se debe tomar al día siguiente.

Duración del tratamiento

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Si se olvida de tomar una dosis de Balversa, se debe tomar lo antes posible. La pauta posológica diaria habitual de Balversa se debe reanudar al día siguiente. No se deben tomar comprimidos adicionales para compensar la dosis olvidada.

Reducción de la dosis y gestión de las reacciones adversas

Ver la pauta recomendada de reducción de dosis en las tablas 1 a 5.

Tabla 1: Pauta de reducción de dosis de Balversa

Dosis	1.ª reducción de la dosis	2.ª reducción de la dosis	3.ª reducción de la dosis	4.ª reducción de la dosis	5.ª reducción de la dosis
9 mg (p. ej., tres comprimidos de 3 mg)	8 mg (p. ej., dos comprimidos de 4 mg)	6 mg (dos comprimidos de 3 mg)	5 mg (un comprimido de 5 mg)	4 mg (un comprimido de 4 mg)	Parada
8 mg (p. ej., dos comprimidos de 4 mg)	6 mg (dos comprimidos de 3 mg)	5 mg (un comprimido de 5 mg)	4 mg (un comprimido de 4 mg)	Parada	

Manejo de la hiperfosfatemia

La hiperfosfatemia es un efecto farmacodinámico transitorio previsto en los inhibidores del FGFR (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1). Las concentraciones de fosfato se deben evaluar antes de la primera dosis y luego monitorizar una vez al mes. Para concentraciones elevadas de fosfato en pacientes tratados con Balversa, se deben seguir las directrices de modificación de la dosis de la Tabla 2. En caso de concentraciones persistentemente elevadas de fosfato, se debe considerar añadir un quelante del fosfato sin calcio (p. ej., carbonato de sevelámero) según sea necesario (ver Tabla 2).

Tabla 2: Modificaciones recomendadas de la dosis basadas en las concentraciones séricas de fosfato con el uso de Balversa después del aumento de la dosis

Concentración sérica de fosfato	Manejo de Balversa
En caso de concentraciones de fosfato ≥ 5,5 mg/dl (1,75 mmol/l), limitar la ingesta de fosfato a 600-800 mg/día.	
< 6,99 mg/dl (< 2,24 mmol/l)	Continuar con la dosis actual de Balversa.

7,00-8,99 mg/dl (2,25-2,90 mmol/l)	Continuar el tratamiento con Balversa. Iniciar el quelante de fosfato con alimentos hasta que la concentración de fosfato sea < 7,00 mg/dl. La dosis se debe reducir si se mantiene una concentración sérica de fosfato de ≥ 7,00 mg/dl durante un período de 2 meses o si aparecen acontecimientos adversos adicionales o trastornos electrolíticos adicionales relacionados con hiperfosfatemia prolongada.
9,00-10,00 mg/dl (2,91-3,20 mmol/l)	Interrumpir temporalmente el tratamiento con Balversa hasta que la concentración sérica de fosfato vuelva a ser < 7,00 mg/dl (se recomienda monitorizar semanalmente). Iniciar el quelante de fosfato con alimentos hasta que la concentración sérica de fosfato vuelva a < 7,00 mg/dl. Reiniciar el tratamiento a la misma dosis (ver Tabla 1). Se debe realizar una reducción de la dosis si se mantiene una concentración sérica de fosfato de ≥ 9,00 mg/dl durante 1 mes o en presencia de acontecimientos adversos o trastornos electrolíticos adicionales relacionados con la hiperfosfatemia prolongada.
> 10,00 mg/dl (> 3,20 mmol/l)	Interrumpir temporalmente el tratamiento con Balversa hasta que la concentración sérica de fosfato vuelva a ser < 7,00 mg/dl (se recomienda un análisis semanal). Reiniciar el tratamiento con el primer nivel de reducción de dosis (ver Tabla 1). Si la concentración sérica de fosfato de ≥ 10,00 mg/dl se mantiene durante > 2 semanas, el tratamiento con Balversa se suspenderá definitivamente. Control médico de los síntomas según proceda clínicamente (ver sección 4.4).
Alteración significativa de la función renal basal o hipocalcemia de grado 3 debida a la hiperfosfatemia.	Balversa se debe suspender definitivamente. Control médico según proceda clínicamente.

Manejo de los trastornos oculares

El tratamiento con Balversa debe suspenderse definitivamente o modificarse en función de la toxicidad relacionada con erdafitinib, como se describe en la Tabla 3.

Tabla 3: Directrices para el manejo de los trastornos oculares con el uso de Balversa

Clasificación de la gravedad	Manejo de las dosis de Balversa
Grado 1 Asintomáticos o con síntomas leves; observaciones clínicas o diagnósticas exclusivamente, o prueba de la rejilla de Amsler anómala.	Derivar al paciente para un examen oftalmológico (EO). Si no se puede realizar un EO en un plazo de 7 días, interrumpir temporalmente el tratamiento con Balversa hasta que se pueda realizar el EO. Si no hay signos de toxicidad ocular en el EO, continuar con Balversa a la misma dosis. Si el diagnóstico en el EO es queratitis o alteración retiniana (p. ej., RSC ⁹), interrumpir temporalmente el tratamiento con Balversa hasta que se solucione. Si es reversible en 4 semanas en el EO, reanudar con la dosis inmediatamente inferior.

	Al reanudar el tratamiento con Balversa, monitorizar la aparición de recidivas cada 1-2 semanas durante un mes y como esté clínicamente indicado en lo sucesivo. Considerar un nuevo aumento de la dosis si no se produce recidiva.
Grado 2 Síntomas moderados; limitación de las actividades cotidianas (AC) propias de la edad.	Interrumpir de forma inmediata el tratamiento con Balversa y derivar para un EO. Si no se observa evidencia de toxicidad ocular, reanudar el tratamiento con erdafitinib con la dosis inmediatamente inferior tras la resolución. Si se resuelve (resolución completa o estabilización y ausencia de síntomas) en 4 semanas según el EO, reanudar Balversa con el nivel de dosis inmediatamente inferior. Al reanudar el tratamiento con Balversa, vigilar la aparición de recidivas cada 1-2 semanas durante un mes y cuando esté clínicamente indicado en lo sucesivo.
Grado 3 Síntomas graves o clínicamente significativos, pero sin amenaza inmediata de la visión; limitación de cuidado personal en las actividades cotidianas.	Interrumpir de forma inmediata el tratamiento con Balversa y derivar para un EO. Si se resuelve (resolución completa o estabilización y ausencia de síntomas) en 4 semanas, se puede reanudar Balversa a un nivel de dosis dos veces inferior. Al reanudar el tratamiento con Balversa, monitorizar la aparición de recidivas cada 1-2 semanas durante un mes y cuando esté clínicamente indicado en lo sucesivo. Considerar la suspensión definitiva de Balversa en caso de recidiva.
Grado 4 Consecuencias con un riesgo para la visión; ceguera (20/200 o peor).	Suspender definitivamente el tratamiento con Balversa. Supervisar hasta la completa resolución o estabilización.

^a RSC: retinopatía serosa central, ver sección 4.4

Alteraciones ungueales, cutáneas y mucosas

Con el uso de Balversa se han observado alteraciones en las uñas, la piel y las mucosas. El tratamiento con Balversa se debe suspender o modificar en función de la toxicidad relacionada con erdafitinib, como se describe en la Tabla 4.

Tabla 4: Recomendaciones de modificación de dosis en caso de reacciones adversas ungueales, cutáneas y mucosas con el uso de Balversa

Gravedad de la reacción adversa	Balversa
Alteración ungueal	Manejo de las dosis de Balversa
Grado 1	Continuar con la dosis actual de Balversa.
Grado 2	Interrumpir el tratamiento con Balversa y reevaluar en 1-2 semanas. Si es el primer episodio y se resuelve a un grado ≤ 1 o a la situación inicial en un plazo de 2 semanas, reanudar con la misma dosis. Si el acontecimiento es recurrente o tarda más de 2 semanas en resolverse a un grado ≤ 1 o a la situación inicial, reanudar con la dosis inmediatamente inferior.
Grado 3	Interrumpir el tratamiento con Balversa y reevaluar en 1-2 semanas. Cuando se resuelva a un grado ≤ 1 o a la situación inicial, reanudar con la dosis inmediatamente inferior.
Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento con Balversa.

Piel seca y toxicidad cutánea	
Grado 1	Continuar con la dosis actual de Balversa.
Grado 2	Continuar con la dosis actual de Balversa.
Grado 3	Interrumpir el tratamiento con Balversa (durante un máximo de 28 días) y reevaluar semanalmente el estado clínico. Si se resuelve a un grado ≤ 1 o a la situación inicial, reanudar con la dosis inmediatamente inferior.
Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento con Balversa.
Mucositis oral	
Grado 1	Continuar con la dosis actual de Balversa.
Grado 2	Interrumpir la administración de Balversa si el paciente presenta otras reacciones adversas concomitantes de grado 2 relacionadas con erdafitinib. Interrumpir el tratamiento con Balversa si el paciente ya ha recibido tratamiento sintomático durante más de una semana. Si se interrumpe la administración de Balversa, reevaluar en 1-2 semanas. Si este es el primer episodio de toxicidad y se resuelve a un grado ≤ 1 o a la situación inicial en un plazo de 2 semanas, reanudar con la misma dosis. Si el acontecimiento es recurrente o tarda más de 2 semanas en resolverse a un grado ≤ 1 o a la situación inicial, reanudar con la dosis inmediatamente inferior.
Grado 3	Interrumpir el tratamiento con Balversa y reevaluar el estado clínico en 1-2 semanas. Si se resuelve a un grado ≤ 1 o a la situación inicial, reanudar con la dosis inmediatamente inferior.
Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento con Balversa.
Boca seca	
Grado 1	Continuar con la dosis actual de Balversa.
Grado 2	Continuar con la dosis actual de Balversa.
Grado 3	Interrumpir el tratamiento con Balversa (durante un máximo de 28 días) y reevaluar semanalmente el estado clínico. Si se resuelve a un grado ≤ 1 o a la situación inicial, reanudar con la dosis inmediatamente inferior.

Tabla 5: Recomendaciones de modificación de dosis para otras reacciones adversas con el uso de Balversa

Otras reacciones adversas^a	
Grado 3	Interrumpir el tratamiento con Balversa hasta que la toxicidad se resuelva a grado 1 o a la situación inicial; a continuación, se puede reanudar Balversa en la dosis inmediatamente inferior.
Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento.

^a Ajuste de la dosis basado en los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAEv5.0).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada según los análisis farmacocinéticos (FC) poblacionales, (ver sección 5.2). No se dispone de datos sobre el uso de Balversa en pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes con insuficiencia renal grave se debe considerar un tratamiento alternativo (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2). Los datos sobre el uso de Balversa en pacientes con insuficiencia hepática grave son

escasos. En pacientes con insuficiencia hepática grave se debe considerar un tratamiento alternativo (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajustes específicos en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Existen datos limitados en pacientes mayores de 85 años.

Población pediátrica

El uso de erdafitinib en la población pediátrica para el tratamiento del carcinoma urotelial no es relevante.

Forma de administración

Balversa se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros, con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Se debe evitar el consumo de pomelo o naranjas amargas mientras se esté tomando Balversa debido a la potente inhibición del CYP3A4 (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos oculares

Antes de iniciar el tratamiento con Balversa, se debe realizar un examen oftalmológico inicial que incluya una prueba de rejilla de Amsler, oftalmoscopia, agudeza visual y, si es posible, una tomografía de coherencia óptica (TCO).

Balversa puede causar trastornos oculares, como retinopatía serosa central (RSC), que es un término agrupado en el que se incluye el desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEPR) que da lugar a un defecto del campo visual (ver secciones 4.7 y 4.8). La incidencia global de la retinopatía serosa central fue mayor en los pacientes de ≥ 65 años (33,3 %) que en los menores de 65 años (28,8 %). Los episodios de DEPR se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes de ≥ 65 años (6,3 %) que en los menores de 65 años (2,1 %). Se recomienda una estrecha supervisión clínica de los pacientes de 65 o más años de edad y en aquellos con trastornos oculares clínicamente significativos, como trastornos retinianos, incluidos, entre otros, retinopatía serosa central, degeneración macular/retiniana, retinopatía diabética y desprendimiento de retina previo (ver sección 4.8).

Durante el tratamiento con Balversa, se produjeron síntomas de ojo seco en el 16,7 % de los pacientes, que fueron de grado 3 o 4 en el 0,3 % de los pacientes (ver sección 4.8). Todos los pacientes deben recibir profilaxis para prevenir los ojos secos o tratamiento con emolientes oculares (por ejemplo, sustitutos de lágrima artificial, geles o pomadas oculares hidratantes o lubricantes) al menos cada 2 horas durante el día. Los síntomas graves de ojo seco relacionados con el tratamiento deben ser evaluados por el oftalmólogo.

Realizar exámenes oftalmológicos mensuales, incluida una prueba de la rejilla de Amsler durante los primeros 4 meses de tratamiento y cada 3 meses en lo sucesivo, y urgentemente en cualquier momento para detectar síntomas visuales (ver sección 4.2). Si se observa alguna anomalía, se seguirán las directrices de manejo de la Tabla 3. El examen oftalmológico debe incluir una evaluación de la agudeza visual, una exploración con lámpara de hendidura, una oftalmoscopia y una tomografía de coherencia óptica. Se monitorizará estrechamente con exámenes oftalmológicos clínicos a los pacientes que han reiniciado el tratamiento con Balversa tras un acontecimiento adverso ocular.

El tratamiento con Balversa se debe interrumpir cuando se produzca RSC y se debe suspender definitivamente el tratamiento si no se resuelve en 4 semanas o si la gravedad es de grado 4. En caso de reacciones adversas oculares, siga las directrices para la modificación de la dosis (ver sección 4.2, Gestión de los trastornos oculares).

Hiperfosfatemia

Balversa puede causar hiperfosfatemia. La hiperfosfatemia prolongada puede provocar la mineralización de los tejidos blandos, calcinosis cutánea, calcifilaxis no urémica, hipocalcemia, anemia, hiperparatiroidismo secundario, calambres musculares, actividad convulsiva, prolongación del intervalo QT y arritmias. Se notificó hiperfosfatemia al principio del tratamiento con Balversa ocurriendo la mayoría de los acontecimientos en los primeros 3-4 meses y los acontecimientos de grado 3 en el primer mes.

Se debe monitorizar la aparición de hiperfosfatemia durante todo el tratamiento. La ingesta de fosfato en la dieta (600-800 mg diarios) se debe restringir y se debe evitar el uso concomitante de agentes que puedan elevar las concentraciones séricas de fosfato para concentraciones séricas de fosfato $\geq 5,5$ mg/dl (ver sección 4.2). No se recomienda administrar suplementos de vitamina D a los pacientes tratados con erdafitinib debido a su posible contribución a la elevación de las concentraciones séricas de fosfato y calcio.

Si el fosfato sérico es superior a 7,0 mg/dl, se considerará añadir un quelante de fosfato oral hasta que la concentración sérica de fosfato vuelva a ser de $< 7,0$ mg/dl. Se debe considerar la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Balversa en función de la duración y la gravedad de la hiperfosfatemia según se indica en la Tabla 2 (ver sección 4.2).

Uso con productos que prolongan el intervalo QT

Se recomienda precaución cuando se administre Balversa con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos con potencial de inducir *torsade de pointes*, como medicamentos antiarrítmicos de la clase IA (como quinidina y disopiramida) o de la clase III (como amiodarona, sotalol e ibutilida), antibióticos macrólidos, ISRS (como citalopram y escitalopram), metadona, moxifloxacino y antipsicóticos (como haloperidol y tioridazina).

Hipofosfatemia

Se puede producir hipofosfatemia durante el tratamiento con Balversa. Las concentraciones séricas de fosfato se deben monitorizar durante el tratamiento con erdafitinib y las interrupciones de tratamiento. Si las concentraciones séricas de fosfato disminuyen por debajo de lo normal, se debe interrumpir el tratamiento hipofosfatemiante y las restricciones de fosfato en la dieta (si aplicase). La hipofosfatemia grave puede cursar con confusión, convulsiones, hallazgos neurológicos focales, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular, rabdomiólisis y anemia hemolítica. Para modificaciones de dosis, ver sección 4.2. Las reacciones de hipofosfatemia fueron de grado 3-4 en el 1,0 % de los pacientes.

Trastornos ungueales

El tratamiento con Balversa puede ocasionar trastornos ungueales como onicólisis, alteración del color de las uñas y paroniquia con mucha frecuencia (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidades ungueales. Se debe aconsejar a los pacientes un tratamiento preventivo, como prácticas correctas de higiene, un endurecedor de uñas de venta sin receta, según sea necesario y monitorización para detectar signos y síntomas de infección. El tratamiento con Balversa se debe interrumpir o modificar en función de la toxicidad relacionada con erdafitinib, como se describe en la Tabla 4.

Trastornos cutáneos

El tratamiento con Balversa puede ocasionar trastornos cutáneos, como sequedad cutánea, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP), alopecia y prurito con mucha frecuencia (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser monitorizados y recibir cuidados adicionales, como evitar la exposición innecesaria a la luz solar y el uso excesivo de jabón y baños. Los pacientes deben utilizar productos hidratantes con regularidad y evitar los productos perfumados. El tratamiento con Balversa se debe interrumpir o modificar en función de la toxicidad relacionada con erdafitinib, como se describe en la Tabla 4.

Reacciones de fotosensibilidad

Se debe tener precaución con la exposición al sol y usar ropa protectora y/o filtros solares debido al posible riesgo de reacciones de fototoxicidad asociadas al tratamiento con Balversa.

Trastornos de las mucosas

El tratamiento con Balversa puede ocasionar estomatitis y sequedad de la boca con mucha frecuencia (ver sección 4.8). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten atención médica si los síntomas empeoran. Se debe monitorizar a los pacientes y deben recibir cuidados adicionales, como una buena higiene oral, enjuagues con bicarbonato sódico 3 o 4 veces al día, según sea necesario, y evitar los alimentos picantes y/o ácidos. El tratamiento con Balversa se debe interrumpir o modificar en función de la toxicidad relacionada con erdafitinib, tal y como se describe en la Tabla 4.

Pruebas analíticas

Se han notificado elevaciones de la creatinina, hiponatremia, elevaciones de las transaminasas y anemia en pacientes en tratamiento con Balversa (ver sección 4.8). Se deben realizar hemogramas completos y perfiles de bioquímica sérica con regularidad durante el tratamiento con Balversa para monitorizar estos cambios.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

En base al mecanismo de acción y los resultados de los estudios sobre la reproducción en animales, erdafitinib se considera embriotóxico y teratogénico (ver sección 5.3). Se debe informar a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto. Se debe aconsejar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos muy eficaces antes y durante el tratamiento y durante 1 mes después de la administración de la última dosis (ver sección 4.6). Se debe aconsejar a los pacientes varones que utilicen un método anticonceptivo eficaz (p. ej., preservativo) y no donar ni conservar semen durante el tratamiento con Balversa y durante 1 mes después de la administración de la última dosis de Balversa (ver sección 4.6).

Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Balversa.

Combinación con inhibidores potentes o moderados del CYP2C9 o CYP3A4

El uso concomitante de Balversa con inhibidores moderados del CYP2C9 o inhibidores potentes del CYP3A4 requiere el ajuste de la dosis (ver sección 4.5).

Combinación con inductores potentes o moderados del CYP3A4

No se recomienda el uso concomitante de Balversa con inductores potentes del CYP3A4. El uso concomitante de Balversa con inductores moderados del CYP3A4 requiere el ajuste de la dosis (ver sección 4.5).

Combinación con anticonceptivos hormonales

La administración concomitante de Balversa puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se debe aconsejar a las pacientes que estén utilizando anticonceptivos hormonales el uso alternativo de un anticonceptivo que no se vea afectado por los inductores enzimáticos (p. ej., dispositivo intrauterino no hormonal) o un anticonceptivo no hormonal adicional (p. ej., preservativo) durante el tratamiento con Balversa y hasta 1 mes después de la administración de la última dosis de Balversa (ver secciones 4.5 y 4.6).

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre Balversa

Inhibidores moderados del CYP2C9 o inhibidores potentes del CYP3A4

La administración conjunta con un inhibidor moderado del CYP2C9 o un inhibidor potente del CYP3A4 aumentó la exposición a erdafitinib y puede aumentar la toxicidad relacionada con el fármaco. Los cocientes promedio de erdafitinib (IC del 90 %) para la $C_{máx}$ y el AUC_{∞} fueron del 121 % (99,9, 147) y del 148 % (120, 182), respectivamente, cuando se administró junto con fluconazol, un inhibidor moderado del CYP2C9 y CYP3A4, en comparación con la monoterapia con erdafitinib. El valor de la $C_{máx}$ de erdafitinib fue del 105 % (IC del 90 %: 86,7, 127) y el AUC_{∞} fue del 134 % (IC del 90 %: 109, 164) cuando se administró en combinación con itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4 y un inhibidor de la P-gp, en comparación con la monoterapia con erdafitinib. Considerar agentes alternativos con un potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si Balversa se administra junto a un inhibidor moderado del CYP2C9 o a un inhibidor potente del CYP3A4 (como itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, fluconazol, miconazol, ceritinib, claritromicina, telitromicina, elvitegravir, ritonavir, paritaprevir, saquinavir, nefazodona, nelfinavir, tipranavir, lopinavir, amiodarona o piperina), reducir la dosis de Balversa a la dosis inmediatamente inferior en función de la tolerancia (ver sección 4.2). Si se suspende definitivamente la administración del inhibidor moderado del CYP2C9 o del inhibidor potente del CYP3A4, la dosis de Balversa puede ajustarse según se tolere (ver sección 4.4).

Se debe evitar el consumo de pomelo o naranjas amargas mientras se esté tomando Balversa debido a la potente inhibición del CYP3A4 (ver sección 4.2).

Inductores potentes o moderados del CYP3A4

La administración conjunta con carbamazepina, un inductor potente del CYP3A4 e inductor débil del CYP2C9, reduce la exposición a erdafitinib. Los cocientes promedio de la $C_{máx}$ y el AUC_{∞} de erdafitinib fueron del 65,4 % (IC del 90 %: 60,8, 70,5) y 37,7 % (IC del 90 %: 35,4, 40,2), respectivamente, cuando se administró junto con carbamazepina en comparación con la monoterapia con erdafitinib. Evitar la administración conjunta de Balversa con inductores potentes del CYP3A4 (como apalutamida, enzalutamida, lumacaftor, ivosidenib, mitotano, rifapentina, rifampicina, carbamazepina, fenitoína e hipérico). Si Balversa se administra conjuntamente con un inductor moderado del CYP3A4 (como dabrafenib, bosentán, cenobamato, elagolix, efavirenz, etravirina, lorlatinib, mitapivat, modafinilo, pexidartinib, fenobarbital, primidona, repotrectinib, rifabutina, sotorasib o telotristat de etilo), la dosis se deben aumentar con precaución en 1 a 2 mg y ajustarse gradualmente cada dos o tres semanas en función de la supervisión clínica de las reacciones adversas, sin superar los 9 mg. Si se suspende definitivamente la administración del inhibidor moderado del CYP3A4, la dosis de Balversa puede ajustarse según se tolere (ver secciones 4.2 y 4.4).

Efecto Balversa sobre otros medicamentos

Sustratos principales de la isoforma del CYP (incluidos anticonceptivos hormonales)

Los cocientes promedio de la $C_{máx}$ y el AUC_{∞} para midazolam (un sustrato sensible al CYP3A4) fueron del 86,3 % (IC del 90 %: 73,5, 101) y del 82,1 % (IC del 90 %: 70,8, 95,2), respectivamente, cuando se administró junto con erdafitinib en comparación con la monoterapia con midazolam. Erdafitinib no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de midazolam. No obstante, no se puede descartar que la inducción del CYP3A4 después de la administración de Balversa solo o de manera concomitante con otros inductores del CYP3A4 reduzca la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se debe aconsejar a las pacientes que estén utilizando anticonceptivos hormonales que en su lugar utilicen un anticonceptivo que no se vea afectado por los inductores enzimáticos (p. ej., dispositivo intrauterino no hormonal) o un anticonceptivo no hormonal adicional (p. ej., preservativo) durante el tratamiento con Balversa y hasta 1 mes después de la administración de la última dosis de Balversa (ver sección 4.4).

Sustratos de la glucoproteína P (P-gp)

Erdafitinib es un inhibidor de la P-gp. La administración concomitante de Balversa con sustratos de la P-gp puede aumentar su exposición sistémica. Los sustratos orales de la P-gp con un índice terapéutico estrecho (como colchicina, digoxina, dabigatrán y apixabán) deben tomarse al menos 6 horas antes o después de erdafitinib para reducir al mínimo las posibles interacciones.

Sustratos del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2)

Los cocientes promedio de la $C_{\max}$ y el AUC_{∞} para metformina (un sustrato sensible al OCT2) fueron del 109 % (IC del 90 %: 90,3, 131) y del 114 % (IC del 90 %: 93,2, 139), respectivamente, cuando se administró junto con erdafitinib en comparación con la monoterapia con metformina. Erdafitinib no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la metformina.

Medicamentos que pueden alterar las concentraciones séricas de fosfato

En los pacientes tratados con Balversa, deben evitarse los medicamentos que puedan alterar las concentraciones séricas de fosfato hasta que se evalúe la concentración sérica de fosfato entre los días 14 y 21 después de iniciar el tratamiento, debido a la posible repercusión en la decisión de aumentar la dosis.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción y los resultados de los estudios sobre la reproducción en animales, erdafitinib puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se debe aconsejar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos muy efectivos antes y durante el tratamiento y hasta 1 mes después de la administración de la última dosis de Balversa. Se debe recomendar a los pacientes varones que utilicen un método anticonceptivo eficaz (p. ej., preservativo) y no donar ni conservar semen durante el tratamiento con Balversa y hasta 1 mes después de la administración de la última dosis de Balversa.

La administración concomitante de Balversa puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se debe aconsejar a las pacientes que estén utilizando anticonceptivos hormonales el uso alternativo de un anticonceptivo que no se vea afectado por los inductores enzimáticos (p. ej., dispositivo intrauterino no hormonal) o un anticonceptivo no hormonal adicional (p. ej., preservativo) durante el tratamiento con Balversa y hasta 1 mes después de la administración de la última dosis de Balversa (ver sección 4.5).

Prueba de embarazo

Se recomienda realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Balversa.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de erdafitinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de erdafitinib y los resultados de los estudios sobre la reproducción en animales, Balversa no debe utilizarse durante el embarazo, salvo que el estado clínico de las mujeres requiera el tratamiento con erdafitinib.

Si se utiliza Balversa durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Balversa, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto y asesorarla sobre sus opciones clínicas y terapéuticas. Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con su médico si se quedan embarazadas o si se sospecha un embarazo durante el tratamiento con Balversa y hasta 1 mes después.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la presencia de erdafitinib en la leche humana, sobre los efectos de erdafitinib en el lactante, ni sobre la producción de leche.

No se puede excluir el riesgo para los lactantes. La lactancia se debe interrumpir durante el tratamiento y durante 1 mes después de la administración de la última dosis de Balversa.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de erdafitinib en la fertilidad en seres humanos. No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales con erdafitinib (ver sección 5.3). A partir de la evaluación preliminar de la fertilidad en estudios generales en animales (ver sección 5.3) y de la farmacología de erdafitinib, no se puede descartar un deterioro de la fertilidad masculina y femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Balversa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se han observado trastornos oculares como retinopatía serosa central o queratitis con el tratamiento con inhibidores de FGFR y con Balversa. Si los pacientes experimentan síntomas relacionados con el tratamiento que afecten a su la visión, se recomienda que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que el efecto desaparezca (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperfosfatemia (78,5 %), diarrea (55,5 %), estomatitis (52,8 %), sequedad de boca (39,9 %), apetito disminuido (31,7 %), piel seca (28,0 %), retinopatía serosa central (28,0 %), anemia (28,2 %), estreñimiento (27,3 %), disgeusia (26,3 %), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP) (25,5 %), alopecia (23,2 %), astenia (23,0 %), elevación de la alanina aminotransferasa (21,7 %), onicólisis (21,7 %), fatiga (20,3 %), náuseas (18,6 %), pérdida de peso (18,4 %), elevación de la aspartato aminotransferasa (18,0 %), ojo seco (16,7 %), alteración del color de las uñas (15,9 %), vómitos (13,8 %), elevación de la creatinina en sangre (13,8 %), hiponatremia (13,4 %), paroniquia (12,5 %), distrofia ungueal (11,9 %), onicomadesis (11,5 %), epistaxis (10,6 %), alteración ungueal (10,2 %) y dolor abdominal (10,0 %).

Las reacciones adversas de grado 3 o superior más frecuentes fueron estomatitis (10,6 %), hiponatremia (8,8 %), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (7,9 %), onicólisis (4,8 %), diarrea (4,0 %), hiperfosfatemia (2,9 %), apetito disminuido (2,5 %) y distrofia ungueal (2,5 %). Se notificaron acontecimientos adversos durante el tratamiento (AADT) de grado 3 o 4 (47,6 % frente a 43,5 %) y acontecimientos adversos graves relacionados (14,6 % frente a 10,5 %) con mayor frecuencia en pacientes de 65 años en adelante en comparación con pacientes < 65 años.

El 59,7 % de los pacientes experimentaron reacciones adversas que derivaron en reducción de la dosis. La estomatitis (15,4 %), el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (9,6 %), la onicólisis (7,3 %) y la hiperfosfatemia (5,2 %) fueron los acontecimientos adversos más frecuentes que derivaron en reducción de la dosis.

El 19,4 % de los pacientes experimentaron reacciones adversas que obligaron a suspender definitivamente el tratamiento. El desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (1,7 %) y la estomatitis (1,5 %) fueron los acontecimientos adversos más frecuentes que motivaron la suspensión definitiva del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad se basa en los datos acumulados de 479 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado irresecable o metastásico que fueron tratados con Balversa en estudios clínicos. A los pacientes se les trató con una dosis inicial de 8/9 mg de Balversa por vía oral una vez al día. La mediana de la duración del tratamiento fue de 4,8 meses (intervalo de 0,1 a 43,4 meses).

En la Tabla 6 siguiente se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$).

Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6: Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos endocrinos	frecuentes	hiperparatiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes	hiperfosfatemia, hiponatremia, apetito disminuido
	frecuentes	Hipercalcemia, hipofosfatemia
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes	disgeusia
Trastornos oculares	muy frecuentes	retinopatía serosa central ^a , ojo seco
	frecuentes	queratitis ulcerosa, queratitis, conjuntivitis, xeroftalmia, catarata, blefaritis, aumento del lagrimeo
Trastornos vasculares	poco frecuentes	calcificación vascular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	muy frecuentes	epistaxis
Trastornos gastrointestinales	frecuentes	sequedad nasal
	muy frecuentes	diarrea, estomatitis ^b , sequedad de boca, estreñimiento, náusea, vómitos, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes	dispepsia
	muy frecuentes	paroniquia, onicólisis, onicomadesis, distrofia ungueal, alteración ungueal, cambio de color de las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alopecia, piel seca
	frecuentes	onicalgia, onicoclasia, estriación ungueal, grietas cutáneas, prurito, exfoliación cutánea, xerodermia, hiperqueratosis, lesión cutánea, eczema, erupción cutánea
Trastornos renales y urinarios	poco frecuentes	sangrado en el lecho ungueal, molestias en las uñas, atrofia cutánea, eritema palmar, toxicidad cutánea
	frecuentes	lesión renal aguda, disfunción renal, insuficiencia renal
Trastornos hepato biliares	frecuentes	citólisis hepática, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuentes	astenia, fatiga
	poco frecuentes	sequedad de la mucosa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	muy frecuentes	anemia
Exploraciones complementarias	muy frecuentes	pérdida de peso, elevación de la creatinina en sangre, elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa

^a La retinopatía serosa central incluye desprendimiento de retina, desprendimiento del cuerpo vítreo, edema retiniano, retinopatía, coriorretinopatía, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desprendimiento del epitelio pigmentario macular, desprendimiento seroso de la retina, líquido subretiniano, engrosamiento retiniano, coriorretinitis, retinopatía serosa, maculopatía, derrame coroideo, visión borrosa, deficiencia visual y reducción de la agudeza visual.

^b La estomatitis incluye úlceras bucales.

Descripción de algunas reacciones adversas

Retinopatía serosa central (RSC)

Se han notificado reacciones adversas de RSC en el 31,5 % de los pacientes, con una mediana de tiempo de 51 días hasta la primera aparición de acontecimientos de cualquier grado (ver sección 4.4). Los acontecimientos notificados con mayor frecuencia fueron visión borrosa, coriorretinopatía, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, reducción de la agudeza visual, deficiencia visual, desprendimiento de retina, retinopatía y líquido subretiniano. Se notificó RSC de grado 3 o 4 en el 2,7 % de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos de retinopatía serosa central se produjeron en los primeros 90 días de tratamiento. En la fecha de corte de datos, la RSC se había resuelto en el 43,0 % de los pacientes. De los pacientes con RSC, el 11,3 % tuvo que suspender definitivamente el tratamiento y el 14,6 % tuvo que reducir la dosis. El 3,3 % de los pacientes suspendió definitivamente el tratamiento con Balversa debido a: desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (1,7 %), coriorretinopatía (0,6 %), reducción de la agudeza visual (0,6 %), maculopatía (0,4 %), visión borrosa (0,2 %), deficiencia visual (0,2 %), desprendimiento de retina (0,2 %) y líquido subretiniano (0,2 %).

Otros trastornos oculares

Se han notificado trastornos oculares (distintos de la retinopatía serosa central) en el 36,3 % de los pacientes. Los acontecimientos notificados con mayor frecuencia fueron ojo seco (16,7 %), conjuntivitis (9,8 %) y aumento del lagrimeo (9,2 %). De los pacientes que experimentaron acontecimientos, el 4,8 % tuvo que reducir la dosis y el 6,7 % tuvo que suspender definitivamente el tratamiento. El 1,3 % de los pacientes suspendieron definitivamente el tratamiento con erdafitinib a causa de trastornos oculares. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de los trastornos oculares fue de 53 días (ver sección 4.4).

Alteraciones ungueales

Se notificaron alteraciones ungueales en el 62,6 % de los pacientes. Los acontecimientos notificados con mayor frecuencia fueron onicólisis (21,7 %), cambio de color de las uñas (15,9 %), paroniquia (12,5 %), distrofia ungueal (11,9 %) y onicomadesis (11,5 %). La incidencia de alteraciones ungueales aumentó después del primer mes de exposición. La mediana del tiempo hasta la aparición de una alteración ungueal de cualquier grado fue de 63 días.

Trastornos cutáneos

Se notificaron trastornos cutáneos en el 54,5 % de los pacientes. Los acontecimientos notificados con mayor frecuencia fueron piel seca (28 %) y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (25,5 %). La mediana del tiempo hasta la aparición de un trastorno cutáneo de cualquier grado fue de 47 días.

Trastornos gastrointestinales

Se notificaron trastornos gastrointestinales en el 83,9 % de los pacientes. Los acontecimientos notificados con mayor frecuencia fueron diarrea (55,5 %), estomatitis (52,8 %) y sequedad de boca (39,9 %). La mediana del tiempo hasta la aparición de un trastorno gastrointestinal de cualquier grado fue de 15 días.

Hiperfosfatemia y mineralización de los tejidos blandos

Erdafitinib puede causar hiperfosfatemia. El aumento de las concentraciones de fosfato es un efecto farmacodinámico previsto y transitorio (ver sección 5.1). Se notificó hiperfosfatemia como acontecimiento adverso en el 78,5 % de los pacientes tratados con Balversa. Se notificó hiperfosfatemia al principio del tratamiento con erdafitinib, generalmente con la aparición de acontecimientos de grado 1-2 en los primeros 3 o 4 meses y acontecimientos de grado 3 en el primer mes. La mediana del tiempo hasta la aparición de hiperfosfatemia de cualquier grado fue de 16 días. Se ha observado calcificación vascular en el 0,2 % de los pacientes tratados con Balversa (ver sección 4.2). Se han observado hipercalcemia e hiperparatiroidismo en un 6,1 % y un 2,9 %, respectivamente, en pacientes tratados con Balversa (ver Tabla 2 en la sección 4.2).

Hipofosfatemia

Erdafitinib puede causar hipofosfatemia. Se produjo hipofosfatemia en un 5,6% de los pacientes. Las reacciones de hipofosfatemia fueron de grado 3-4 en el 1,0% de los pacientes. La mediana de tiempo de aparición del grado 3 fue de 140 días. Ninguno de los acontecimientos fue grave ni conllevó la interrupción o a la reducción de la dosis. La interrupción de la dosis se produjo en el 0,2% de los pacientes.

Hallazgos de laboratorio anormales

En el 53,4% de los pacientes se obtuvieron hallazgos de laboratorio anormales (distintos de hiperfosfatemia, que se describe de forma separada). Las anomalías de laboratorio notificadas con mayor frecuencia fueron anemia (28,2 % (135 pacientes), mediana de tiempo hasta aparición 44 días, se resolvieron el 38,5% (52/135), elevación de la alanina aminotransferasa (21,7 % (104 pacientes) mediana de tiempo hasta aparición 41 días, se resolvieron el 75% (78/104), elevación de la aspartato aminotransferasa (18 % (86 pacientes), mediana de tiempo hasta aparición 37 días, se resolvieron el 73,3 % (63/86), elevación de la creatinina en sangre (14,2 % (68 pacientes), mediana de tiempo hasta aparición 57 días, se resolvieron el 44,1% (30/68) e hiponatremia (13,4 % (64 pacientes) mediana de tiempo hasta aparición 55 días, se resolvieron el 51,6% (33/64)).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No existe tratamiento específico para la sobredosis de Balversa. En caso de sobredosis, interrumpir el tratamiento con Balversa y adoptar medidas generales de apoyo hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o desaparecido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa. Código ATC: L01EN01

Mecanismo de acción

Erdafitinib es un inhibidor de la tirosina cinasa pan-FGFR (receptores del factor de crecimiento de fibroblastos).

Efectos farmacodinámicos

Fosfato sérico

Erdafitinib eleva la concentración sérica de fosfato, un efecto secundario de la inhibición del FGFR (ver secciones 4.2 y 4.8).

Eficacia clínica

La eficacia de Balversa se evaluó en la cohorte 1 del estudio BLC3001, un estudio de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico para evaluar la supervivencia global (SG) de erdafitinib frente a quimioterapia (docetaxel o vinflunina) en pacientes con cáncer urotelial avanzado (irreseccable o metastásico) con alteraciones específicas de FGFR que habían progresado tras 1 o 2 tratamientos previos, siendo al menos uno de ellos un inhibidor del receptor de muerte programada 1 (PD-1) o del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) (anti-PD-(L)1) utilizado en el contexto del tratamiento del cáncer localmente avanzado irreseccable o metastásico. Se consideró que los pacientes que recibieron quimioterapia o inmunoterapia neoadyuvante o adyuvante y mostraron progresión de la enfermedad en los 12 meses siguientes a la administración de la última dosis habían recibido tratamiento sistémico en

el contexto metastásico. Se excluyó del estudio a los pacientes con enfermedad cardiovascular no controlada en los 3 meses anteriores o con prolongación del intervalo QTc de grado 2 o superior (≥ 481 ms) y cicatrización deficiente de las heridas, así como a los pacientes con retinopatía serosa central o desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina de cualquier grado. Los datos principales de eficacia se basan en 266 pacientes que recibieron tratamiento anti-PD-(L)1 previo y que fueron aleatorizados para recibir erdafitinib (8 mg con aumento individualizado a 9 mg si la concentración sérica de fosfato era $< 9,0$ mg/dl y no se presentaba toxicidad relacionada con el fármaco) en comparación con quimioterapia (docetaxel 75 mg/m² una vez cada 3 semanas o vinflunina 320 mg/m² una vez cada 3 semanas).

En el estudio, los pacientes elegibles debían tener al menos 1 de las siguientes fusiones del gen FGFR: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1; o una de las siguientes mutaciones del gen FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. La idoneidad molecular se determinó utilizando los resultados de FGFR centrales (74,6 %) o locales (25,4 %). Se analizaron muestras tumorales para detectar alteraciones genéticas en FGFR con el kit Qiagen Therascreen FGFR RGQ RT-PCR en el laboratorio central. Los análisis históricos locales de las muestras tumorales o de sangre se basaron en análisis locales con secuenciación de nueva generación (NGS). Entre el limitado número de pacientes incluidos en los análisis locales que disponían de muestras tumorales para el análisis de confirmación, se observó una concordancia del 75,6 % cuando se analizaron con la prueba central. En la cohorte del estudio, el 99,2 % de los pacientes presentaba alteraciones genéticas del FGFR (2 pacientes no presentaban alteraciones del gen FGFR: el 80,8 % de los pacientes presentaba mutaciones del gen FGFR3, el 16,5 % presentaba fusiones del gen FGFR3 y el 1,9 % presentaba mutaciones y fusiones del gen FGFR3). No se observó que ningún paciente presentara alteraciones del gen FGFR2 en esta cohorte del estudio. Un tumor con alteraciones genéticas específicas del gen FGFR3 es un tumor con al menos 1 de las siguientes fusiones del gen FGFR: 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 %).

Las características demográficas estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento con erdafitinib y quimioterapia. La mediana de edad del estudio en el momento de la selección completa fue de 67 años (intervalo: 32 a 86 años). La mayoría de los pacientes tenían 65 años o más: 19,9 % de 65 a 69 años; 19,9 % de 70 a 74 años; 21,1 % de 75 años o más. La mayoría de los pacientes eran varones (71,4 %), de raza blanca (54,1 %) y de Europa (60,9 %).

Todos los pacientes tenían carcinoma de células transicionales y un pequeño porcentaje (5,3 %) de los pacientes tenían componentes menores (< 50 % en total) de variantes histológicas. La localización del tumor principal fue en las vías superiores en el 33,5 % de los pacientes y en las inferiores en el 66,5 %. Los pacientes tenían puntuaciones ECOG iniciales de 0 (42,9 %), 1 (47,7 %) o 2 (9,4 %).

Todos los pacientes habían recibido al menos 1 línea previa de tratamiento antineoplásico que debía incluir un anti-PD-(L)-1. 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. Casi todos los pacientes recibieron quimioterapia basada en platino (89,7 % en el grupo de erdafitinib, 85,4 % en el grupo de quimioterapia): con mayor frecuencia cisplatino (55,9 % en el grupo de erdafitinib, 45,4 % en el grupo de quimioterapia) seguido de carboplatino (27,2 % en el grupo de erdafitinib, 31,5 % en el grupo de quimioterapia).

La variable principal de valoración de la eficacia fue la supervivencia global. Los investigadores evaluaron la respuesta radiológica conforme a los criterios de RECIST (Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos, versión 1.1) hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad intolerable, la retirada del consentimiento, la decisión del investigador de suspender definitivamente el tratamiento o el final del estudio, lo que ocurriera antes. La supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta se incluyeron como variables secundarias de valoración de la eficacia.

El tratamiento con erdafitinib se tradujo en una mejoría estadísticamente significativa de la SG en los pacientes tratados con erdafitinib; erdafitinib prolongó la SG en comparación con la quimioterapia (mediana de la SG de 12,1 frente a 7,8 meses) (ver Tabla 7).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7.

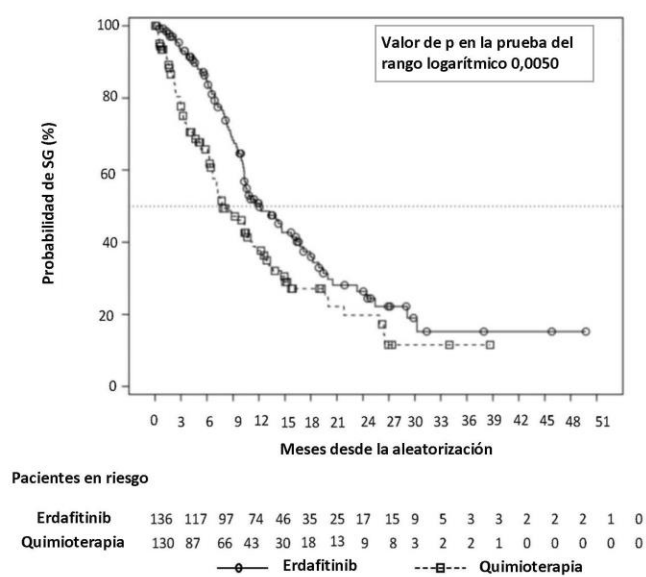
Tabla 7: Resumen de los resultados de eficacia de la cohorte 1 del estudio BLC3001

	Erdafitinib (N = 136)	Quimioterapia (N = 130)
Supervivencia global (SG)		
Número de eventos (%)	77 (56,6 %)	78 (60,0 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	12,06 (10,28, 16,36)	7,79 (6,54, 11,07)
HR (IC del 95 %)	0,64 (0,44, 0,93) ^a	
Valor de p	0,0050	
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Número de eventos (%)	101 (74,3 %)	90 (69,2 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	5,55 (4,40, 5,65)	2,73 (1,81, 3,68)
HR (IC del 95 %)	0,58 (0,41, 0,82) ^a	
Valor de p	0,0002	
Tasa de respuesta objetiva (TRO), confirmada		
TRO (RC + RP)	48 (35,3 %)	11 (8,5 %)
Duración de la respuesta (DR) evaluada por investigador, confirmada		
Mediana, meses (IC del 95%)	5,55 (4,17, 8,31)	5,75 (4,86, 7,16)

Todos los valores de p notificados son bilaterales.
^a Se proporcionan los intervalos de confianza repetidos.

La curva de SG de Kaplan-Meier para los dos grupos de tratamiento se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global – Análisis no estratificado (cohorte 1 del estudio BLC3001)



Pacientes de edad avanzada

En el estudio clínico de Balversa, el 60,9 % de los pacientes tenía 65 años o más (el 39,8 % tenía 65 - < 75 años y el 21,1 % de los pacientes tenía 75 años o más). No se observó una diferencia global en la eficacia entre los pacientes adultos de edad avanzada y más jóvenes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con erdafitinib en todos los grupos de la población pediátrica en el carcinoma urotelial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de dosis únicas y repetidas una vez al día, la exposición a erdafitinib (concentración plasmática máxima observada [C_{máx}] y área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo [AUC]) aumentó de forma proporcional a la dosis en todo el intervalo posológico de 0,5 a 12 mg. El estado estacionario se alcanzó después de 2 semanas con la administración una vez al día y el cociente de acumulación medio fue 4 veces mayor en los pacientes con cáncer. Tras la administración de 8 mg una vez al día, la dosis inicial propuesta, las medias (coeficiente de variación [CV%]) de la C_{máx}, el AUC_t y la concentración plasmática mínima observada (C_{min}) de erdafitinib en estado estacionario fueron de 1 399 ng/ml (50,8 %), 29 268 ng.h/ml (59,9 %) y 936 ng/ml (64,9 %) en pacientes con cáncer. Las fluctuaciones diarias de las concentraciones plasmáticas de erdafitinib fueron bajas, con un cociente pico-valle medio (CV%) de 1,47 (23 %) en estado estacionario con la administración diaria.

Absorción

Tras la administración de una dosis única por vía oral, la mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}) fue de 2,5 horas (intervalo: 2 a 6 horas) en voluntarios sanos y la absorción oral es casi completa.

Efecto de los alimentos

La administración de erdafitinib a voluntarios sanos en ayunas y con una comida rica en grasas no produjo variaciones clínicamente relevantes de la C_{max} y el AUC. Los valores medios del AUC_{∞} y la C_{max} disminuyeron en un 6 % y un 14 %, respectivamente, cuando se administró erdafitinib con una comida rica en grasas. La mediana del tiempo hasta alcanzar la t_{max} se retrasó aproximadamente 1,5 horas con alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

El volumen medio aparente de distribución de erdafitinib en pacientes con cáncer fue de 0,411 l/kg. Erdafitinib se unió en un 99,7 % a las proteínas plasmáticas humanas, preferentemente a la α 1-glucoproteína ácida.

Biotransformación

El metabolismo es la principal vía de eliminación de erdafitinib. Erdafitinib es metabolizado principalmente en el ser humano por las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 para formar el metabolito principal O-desmetilado. Se calcula que la contribución del CYP2C9 y CYP3A4 al aclaramiento total de erdafitinib es del 39 % y del 20 %, respectivamente. El erdafitinib inalterado fue la principal fracción plasmática relacionada con el fármaco, no hubo metabolitos circulantes.

Eliminación

El aclaramiento aparente total (CL/F) medio de erdafitinib fue de 0,362 l/h en pacientes con cáncer. La semivida eficaz media de erdafitinib en pacientes con cáncer fue de 58,9 horas.

Hasta 16 días después de la administración de una dosis oral única de [14 C]-erdafitinib radiomarcado, el 69 % de la dosis se recuperó en las heces (14-21 % como erdafitinib inalterado) y el 19 % en la orina (13 % como erdafitinib inalterado) en voluntarios sanos.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de erdafitinib en función de la edad (21-92 años), el sexo, la raza (blanca, hispana o asiática), el peso corporal (36-166 kg), la insuficiencia renal leve o moderada y la insuficiencia hepática leve o moderada.

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética de erdafitinib en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de erdafitinib entre los pacientes con una función renal normal (GFR-MDRD absoluta [modificación de la tasa de filtración glomerular absoluta de la dieta en nefropatía] $\geq$ 90 ml/min) y los pacientes con insuficiencia renal leve (GFR-MDRD absoluta de 60 a 89 ml/min) y moderada (GFR-MDRD absoluta de 30 a 59 ml/min) según el análisis de farmacocinética poblacional. No se dispone de información sobre pacientes con insuficiencia renal grave (GFR-MDRD absoluta inferior a 30 ml/min) o insuficiencia renal con necesidad de diálisis debido a la escasez de datos farmacocinéticos ($n = 7$, 0,8 %).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de erdafitinib se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve ($n = 8$) o moderada ($n = 8$) (clase A y B de Child Pugh, respectivamente) en voluntarios sanos de control con una función hepática normal ($n = 8$). El AUC_{∞} total fue del 82 % y del 61 % en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada y en pacientes con función hepática normal, respectivamente. La C_{max} total fue del 83 % y del 74 % en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada y en pacientes con función hepática normal, respectivamente. El AUC_{∞} libre fue del 95 %

y del 88 % en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada en comparación con los pacientes con función hepática normal, respectivamente. La C_{max} libre fue del 96 % y del 105 % en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada en comparación con los pacientes con función hepática normal, respectivamente. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de erdafitinib en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh) ni en pacientes con función hepática normal. Se desconoce la farmacocinética de erdafitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave debido a los escasos datos disponibles.

Interacciones farmacológicas

Efecto de los inhibidores de la P-gp sobre erdafitinib

Erdafitinib es un sustrato de la P-gp. No se espera que los inhibidores de la P-gp afecten a la farmacocinética de erdafitinib de manera clínicamente relevante.

Efecto de los agentes reductores de ácidos sobre erdafitinib

Erdafitinib tiene una solubilidad adecuada en el intervalo de pH de 1 a 7,4. No se espera que los agentes reductores de ácidos (p. ej., antiácidos, antagonistas de H_2 o inhibidores de la bomba de protones) afecten a la biodisponibilidad de erdafitinib.

Efecto del sevelámero sobre erdafitinib

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de erdafitinib en los pacientes tratados con sevelámero.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

Los principales hallazgos toxicológicos tras la administración de dosis repetidas de erdafitinib, tanto en ratas como en perros, guardaron relación con la actividad farmacológica de erdafitinib como inhibidor irreversible de FGFR, incluida la elevación del fósforo inorgánico y del calcio en plasma, la mineralización ectópica en diversos órganos y tejidos, lesiones en el hueso/cartilago con exposiciones a erdafitinib menores que la exposición humana a la dosis clínica recomendada. Se observó atrofia corneal (adelgazamiento del epitelio corneal) en ratas y atrofia de las glándulas lagrimales (cambios en el pelaje y las uñas), así como cambios dentales después de 3 meses de tratamiento en ratas y perros. Se observaron alteraciones de la homeostasis del fósforo en ratas y perros con exposiciones inferiores a las exposiciones humanas con todas las dosis estudiadas.

Las mineralizaciones de tejidos blandos (excepto la mineralización de la aorta en perros) y la displasia condroide en ratas y perros y la atrofia de las glándulas mamarias en ratas se recuperaron parcial o totalmente al final de un período de recuperación sin fármaco de 4 semanas.

Erdafitinib es un bloqueante intrínseco del gen humano relacionado con la proteína asociada al éter (hERG) con un riesgo proaritmogénico que se tradujo en una prolongación de la repolarización (intervalo QT corregido) después de la administración intravenosa en perros y cobayas anestesiados, y después de la administración oral en perros conscientes. El nivel sin efecto representa un margen de seguridad de 2,4 en relación con la concentración plasmática máxima libre en estado estacionario (C_{max} , u) para una dosis de 9 mg una vez al día.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se han realizado estudios de larga duración en animales para evaluar el potencial carcinogénico de erdafitinib. Erdafitinib no se consideró genotóxico en el conjunto habitual de ensayos de genotoxicidad realizados de conformidad con las prácticas recomendadas de laboratorio (PRL).

Toxicidad para la reproducción

Erdafitinib fue teratógeno y embriotóxico en ratas con exposiciones inferiores a las humanas. La toxicidad fetal se caracterizó por anomalías en manos y pies, y malformaciones de algunos vasos sanguíneos importantes, como la aorta (ver secciones 4.4 y 4.6).

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con erdafitinib. No obstante, en el estudio de toxicidad general de 3 meses, erdafitinib tuvo efectos sobre los órganos reproductores femeninos (necrosis de los cuerpos lúteos) en ratas con una exposición próxima al AUC en pacientes tratados con la dosis máxima recomendada de 9 mg una vez al día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Balversa 3 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio (E572)
Manitol (E421)
Meglumina
Celulosa microcristalina (E460)

Recubrimiento con película (Opadry amb II)
Monocaprilcaprato de glicerol tipo I
Polivinil alcohol parcialmente hidrolizado
Lauril sulfato de sodio
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Balversa 4 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio (E572)
Manitol (E421)
Meglumina
Celulosa microcristalina (E460)

Recubrimiento con película (Opadry amb II)
Monocaprilcaprato de glicerol tipo I
Polivinil alcohol parcialmente hidrolizado
Lauril sulfato de sodio
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

Balversa 5 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio (E572)
Manitol (E421)
Meglumina
Celulosa microcristalina (E460)

Recubrimiento con película (Opadry amb II)
Monocaprilcaprato de glicerol tipo I
Polivinil alcohol parcialmente hidrolizado
Lauril sulfato de sodio

Talco
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Frascos

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco

Frasco de HDPE (polietileno de alta densidad) con cierre de seguridad de PP (polipropileno) a prueba de niños y precinto sellado por inducción. Cada caja de cartón contiene un frasco con 28, 56 o 84 comprimidos recubiertos con película.

Comprimido de 3 mg:

- Cada caja de cartón de 56 comprimidos recubiertos con película contiene un frasco con 56 comprimidos.
- Cada caja de cartón de 84 comprimidos recubiertos con película contiene un frasco con 84 comprimidos.

Comprimido de 4 mg:

- Cada caja de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película contiene un frasco con 28 comprimidos.
- Cada caja de cartón de 56 comprimidos recubiertos con película contiene un frasco con 56 comprimidos.

Comprimido de 5 mg:

- Cada caja de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película contiene un frasco con 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Presentaciones y precios Balversa 3 mg, 84 comprimidos recubiertos con película. Precio industrial notificado: PVL: 9.625,00 €; PVP: 9.680,91 €; PVP IVA: 10.068,15 €. Balversa 4 mg, 56 comprimidos recubiertos con película. Precio industrial notificado: PVL: 9.625,00 €; PVP: 9.680,91 €; PVP IVA: 10.068,15 €. Balversa 5 mg, 28 comprimidos recubiertos con película. Precio industrial notificado: PVL: 9.625,00 €; PVP: 9.680,91 €; PVP IVA: 10.068,15 €
Condiciones de prescripción y dispensación Con receta médica. Diagnóstico hospitalario.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1841/003
EU/1/24/1841/004
EU/1/24/1841/008
EU/1/24/1841/009
EU/1/24/1841/011

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22 de agosto de 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

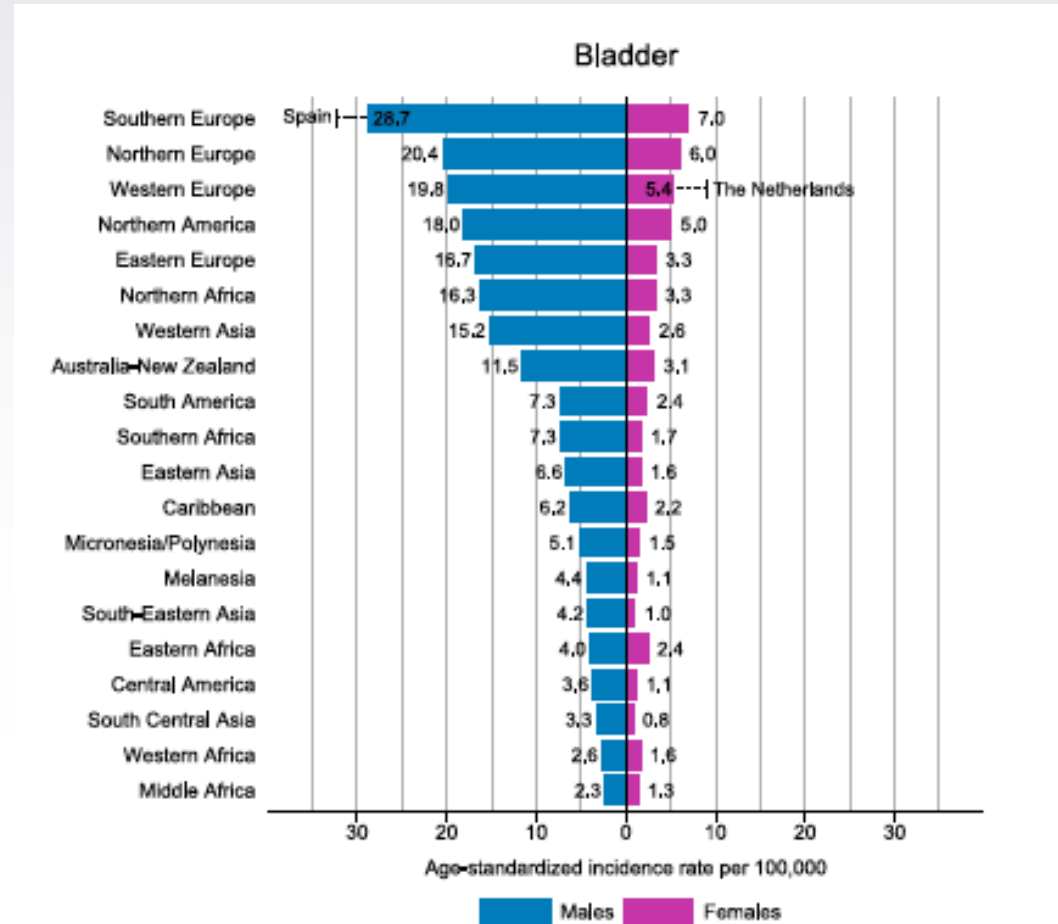
| **ANEXOS**



Johnson&Johnson

Johnson&Johnson





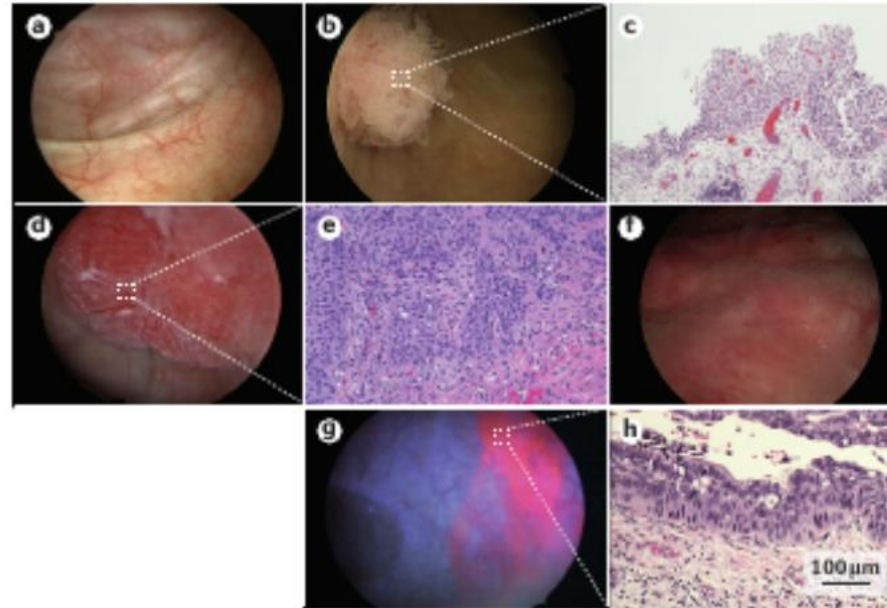


Figure 4 | Diagnosing bladder cancer. Normal bladder appearance by cystoscopy (part **a**). Papillary bladder cancer by cystoscopy (part **b**) with confirming histology slide (haematoxylin and eosin (H&E) staining) of low-grade (pTa) non-muscle-invasive bladder cancer (part **c**). Magnification $\times 100$. Muscle-invasive bladder cancer by cystoscopy (part **d**) with confirming histology slide (H&E staining) of high-grade (pT2) cancer (part **e**). Magnification $\times 200$. Cystoscopy image of the characteristic appearances of carcinoma in situ (CIS) as 'velvety' red patches at the base of the bladder (part **f**). Blue-light cystoscopy image of CIS visible at the anterosuperior portion of the bladder (part **g**) with confirming histology slide (H&E staining; part **h**).

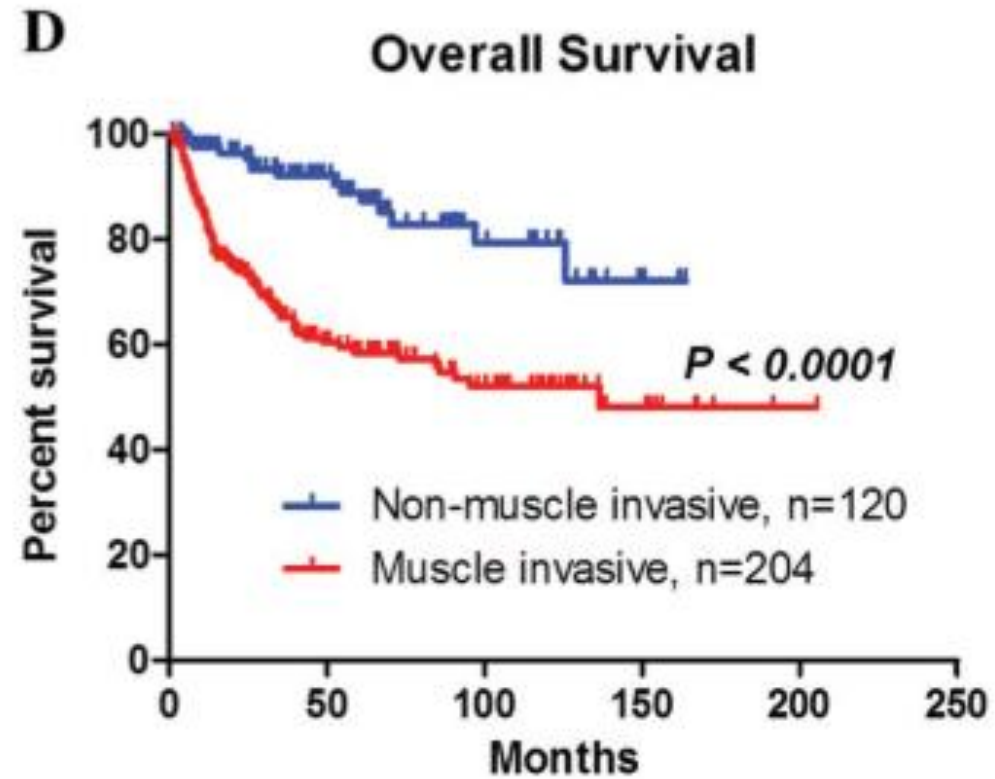


Table 4.1: 2017 TNM classification of urinary bladder cancer

T - Primary tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : 'flat tumour'
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle
T2a	Tumour invades superficial muscle (inner half)
T2b	Tumour invades deep muscle (outer half)
T3	Tumour invades perivesical tissue
T3a	Microscopically
T3b	Macroscopically (extravesical mass)
T4	Tumour invades any of the following: prostate stroma, seminal vesicles, uterus, vagina pelvic wall, abdominal wall
T4a	Tumour invades prostate stroma, seminal vesicles, uterus or vagina
T4b	Tumour invades pelvic wall or abdominal wall
N - Regional lymph nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N2	Metastasis in multiple regional lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	Metastasis in common iliac lymph node(s)
M - Distant metastasis	
M0	No distant metastasis
M1a	Non-regional lymph nodes
M1b	Other distant metastases

Figure 2.

Frequencies and distributions of FGFR aberrations for all cancers with ≥ 75 cases analyzed. Within each cancer, the frequency of FGFR aberrations is reported as percentage of all cases of that cancer analyzed. The distributions of FGF receptors altered and types of alterations are normalized to 100% for each cancer type. See Supplementary Table S2 for additional information.

